

PCT



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003596-00000-0000

Fecha: 2011-01-14 14:03:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE



**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No.

11-3596

54. TITULO: OXAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL
RECEPTOR EDG-1

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 498/04, C07D 519/00, A61K
31/519, A61P 3/10, A61P 7/02, A61P
9/04, A61P 9/10, A61P 9/12, A61P 9/14,
A61P 11/00, A61P 13/12, A61P 25/28,
A61P 29/00, A61P 31/02, A61P 35/00

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

14 FEB 2011

15-02-2011



PE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

0001



No. 11-003596-00000-0000

vo de radicación

Fecha: 2011-01-14 14:03:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: París - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2.698

④

INVENTOR (ES) (72)

DIETER KADEREIT

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

WERNGARD CZECHTIZKY

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

MATTHIAS SCHAEFER

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2009/004770

Fecha

02/07/2009

Publicación Internacional No.

WO 2010/006704 A1

Fecha

21/01/2010

⑥

Título (54)

OXAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR EDG-1

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 498/04, C07D 519/00, A61K 31/519, A61P 3/10, A61P 7/02, A61P 9/04, A61P 9/10,
A61P 9/12, A61P 9/14, A61P 11/00, A61P 13/12, A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 31/02, A61P 35/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

EP

15/07/2008

08290694,2

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-001323 y 11-001332

Fecha

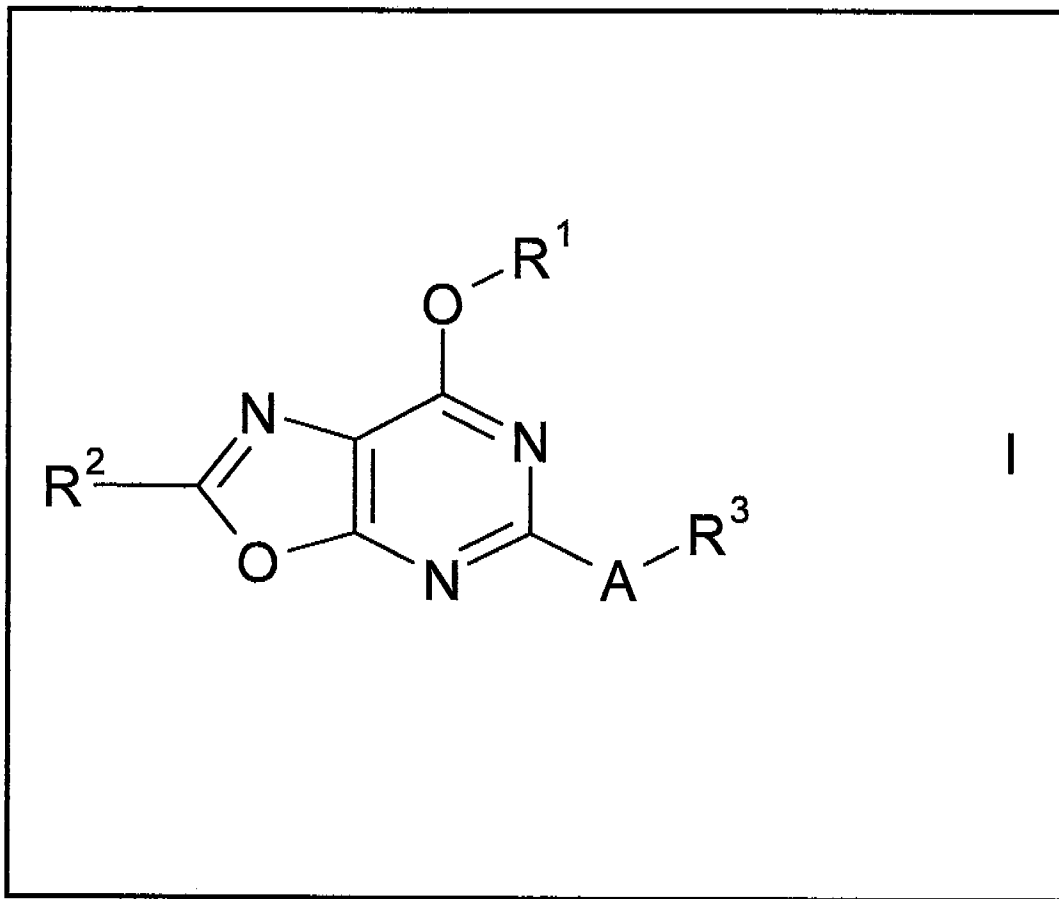
Enero 7 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATINO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

9/4 ENE 2011

000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 001323

Bogotá D.C., 07 de 2011 - 14:51:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387633665	07/01/2011	7.797.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003596-00000-0000

Fecha: 2011-01-14 14:03:12
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 415

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 001332

Bogotá D.C., 07 de 2011 - 14:51:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387633665	07/01/2011	7.797.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	243.000.00	243.000.00
				\$243.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003596-00000-0000

Fecha: 2011-01-14 14:03:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 7 de 2011 - 14:51:11

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 January 2010 (21.01.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/006704 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 498/04 (2006.01) **A61P 9/14** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) **A61P 31/02** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/004770

(22) International Filing Date:

2 July 2009 (02.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08290694.2 15 July 2008 (15.07.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KADERETT, Dieter** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHAEFER, Matthias** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **CZECHTIZKY, Werngard**

[AT/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **KUJATH, Eckard**; Sanofi-aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

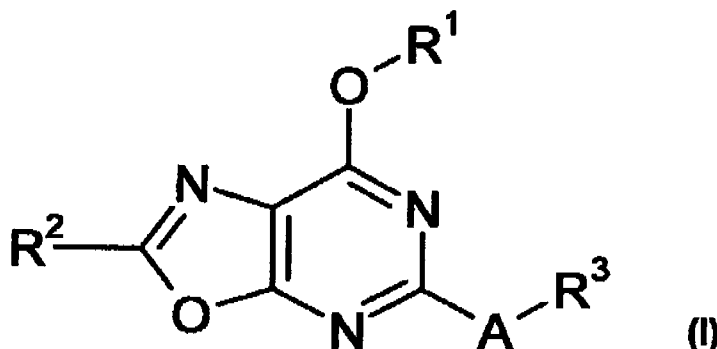
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

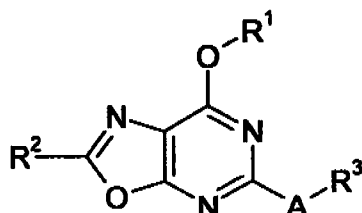
(54) Title: OXAZOLOPYRIMIDINES AS EDG-1 RECEPTOR AGONISTS



(57) Abstract: The present invention relates to oxazolopyrimidine compounds of the formula I in which A, R¹, R² and R³ are defined as indicated in the claims. The compounds of the formula I modulate the activity of the Edg-1 receptor and in particular are agonists of this receptor, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure or peripheral arterial occlusive disease, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

Oxazolopyrimidines as Edg-1 receptor agonists

The present invention relates to oxazolopyrimidine compounds of the formula I,



in which A, R¹, R² and R³ are defined as indicated below. The compounds of the formula I modulate the activity of the Edg-1 receptor and in particular are agonists of this receptor, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure or peripheral arterial occlusive disease, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

The Edg-1 receptor is a member of the endothelial differentiation gene (Edg) receptor family of currently eight identified class A GPCRs (G-protein coupled receptors). This family can be divided into subfamilies of sphingosine-1-phosphate (S1P)-activated receptors (five members) and receptors activated by lysophosphatidic acid (LPA; three members). The endogenous ligand S1P is a pluripotent lysophospholipid acting on different cell types by activating GPCRs from the Edg receptor family, namely Edg-1 (= S1P1), Edg-3 (= S1P3), Edg-5 (= S1P2), Edg-6 (= S1P4) and Edg-8 (S1P5). Although formerly S1P was also described as an intracellular messenger, there is increasing evidence in the literature that most effects of S1P are mediated Edg receptor-dependent. S1P is generated by the enzyme family of sphingosine kinases (SPHK) and degraded by different phosphatases or lyases (for an overview, see D. Meyer zu Heringdorf et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1768 (2007), 923-940).

Regarding the vasculature, it is evident that the Edg-1 receptor is prominently expressed in endothelial cells, whereas it is only slightly expressed in vascular smooth muscle cells in which Edg-3 and Edg-5 are the predominant S1P receptors. Thus, the differential expression of S1P receptors in the vasculature makes specific Edg-1 receptor activation desirable, since in contrast to the endogenous ligand S1P it leads to pronounced endothelial activation without having relevant effects on vascular smooth muscle cells. Activation of Edg-1 receptor in endothelial cells was shown to be beneficial in respect to endothelial cell function in the context of atherosclerosis (for an overview, see H. Ozaki, et al., *J. Atheroscler. Thromb.* 10 (2003), 125-131). Edg-1 signalling was formerly shown to lead to liberation of nitric oxide (= NO) (J. Igarashi et al., *J. Biol. Chem.* 275 (2000), 32363-32370) and to preserve its anti-adhesive features, since it prevents from cytokine-induced cell-adhesion molecule exposure and monocyte adhesion to endothelial cells (D. T. Bolick et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25 (2005), 976-981). Furthermore, Edg-1 receptor signalling promotes endothelial cell migration and endothelial cell survival (Y.-G. Kwon et al., *J. Biol. Chem.* 276 (2001), 10627-10633). A specific feature of Edg-1 receptor signalling is the protection of the endothelial cell barrier function by targeting reorganization of actin fibers and proteins critical for the stabilization of adherens junctions such as N-cadherin (J.-H. Paik et al., *Genes Develop.* 18 (2004), 2392-2403), enforcing cell-cell contacts and thus leading to decreased paracellular permeability of the endothelium (K. L. Schaphorst et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 285 (2003), L258-L267). Although it has no effect on the development of vessel network itself, Edg-1 receptor signalling is essential for vascular maturation, where it promotes stabilization of nascent vessels. Edg-1 receptor knock-out mice are not viable and die from intra-uterine hemorrhages, since signalling is non-redundant during embryonic angiogenesis (M. Kono et al., *J. Biol. Chem.* 279 (2004), 29367-29373). The relevance of Edg-1 signalling for vascular maturation is obvious also with respect to tumor vascularization, since pharmacological impairment of Edg-1 signalling is anti-angiogenic and critical for tumor vascularization (K. LaMontagne et al., *Cancer Res.* 66 (2006), 221-231), as has been demonstrated also by an in vivo siRNA approach targeting the Edg-1 receptor (S.-S. Chae et al., *J. Clin. Invest.* 114 (2004), 1082-1089). Recently, it was

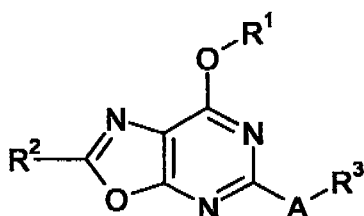
demonstrated that signalling of the Edg-5 receptor, which is also expressed in endothelial cells to a lower extent, opposes the protective Edg-1 effects regarding reduction of vascular permeability (T. Sanchez et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.* 27 (2007), 1312-1318), underlining again the need for specific Edg-1 agonists in
5 order to improve endothelial function.

Key indications of Edg-1 receptor agonists include cardiovascular diseases, atherosclerosis, heart failure, cardio protection, peripheral arterial occlusive disease, renal diseases, inflammatory diseases, vascular permeability disorders, diabetes,
10 respiratory diseases and cytoprotection, for example. Edg-1 agonists can also be used in higher dosages to lead to a functional impairment of Edg-1 receptor signalling due to tachyphylaxis/receptor desensitization. This offers the opportunity to use Edg-1 receptor agonists also as immunosuppressants and for the treatment of multiple sclerosis or cancer. The use for immunosuppression and for the treatment of
15 multiple sclerosis has been investigated for the unselective Edg-1 receptor agonist FTY-720 (fingolimod) which is currently in phase III clinical studies for the treatment of multiple sclerosis. The use of FTY-720 for the prevention of atherosclerosis has been recently shown in two independent investigations (see J.-R. Nofer et al., *Circulation* 115 (2007), 501-508; P. Keul et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27
20 (2007), 607-613). Edg-1 agonists can also be used in combination with other pharmacologically active compounds, for example with cytostatic agents in which case the Edg-1 agonist provides for endothelial cell protection, or with antiatherosclerotic agents such as statins or HDL (high density lipoprotein) enhancers. Additionally, Edg-1 agonists can be used in combination with
25 pharmacologically active compounds which may generate edema as side effect, for example PPARgamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) agonists, ACE/NEP (angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase) inhibitors or factor Xa inhibitors, or in the treatment of septic shock. Furthermore, Edg-1 agonists can be used for preventing vascular hyperpermeability as seen, for example, during cardiac
30 surgery.

Several classes of low molecular weight Edg-1 agonists have been described in the prior art, for example in WO 03/061567, WO 2005/000833, WO 2005/058848, WO 2005/123677, WO 2006/010379 and WO 2006/047195. However, there continues to be a need for further effective low molecular weight Edg-1 agonists, in particular in view of safety and Edg receptor selectivity. In addition, besides being effective as Edg-1 agonists, it is desirable that such compounds also have further advantageous properties, for example stability in plasma, liver and vascular tissue. The present invention satisfies this need by providing the oxazolopyrimidine compounds of the formula I.

Bicyclic pyrimidine derivatives which are useful for pharmaceutical applications, have already been disclosed, for example in EP 1666468, WO 2004/096813, WO 2005/067546, and WO 2005/069865. However, the oxazolo[5,4-d]pyrimidine compounds of the formula I have not yet been mentioned, and the use of such compounds as Edg-1 agonists is not suggested by the prior art.

Accordingly, a subject of the present invention is an oxazolopyrimidine compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



wherein

A is $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, wherein a and b are independently of each other chosen from 0 and 1;

R^1 is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}- and Het¹-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl, naphthyl and a residue of an aromatic, 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl, naphthyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

R^4 , R^5 , R^8 and R^9 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R^{21} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_vH_{2v}-, wherein v is chosen from 0, 1 and 2;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, nitro, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hydroxycarbonyl, $R^{25}-O-C(O)-$, aminocarbonyl, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and

5 $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms

10 can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

15 R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- $C_wH_{2w}-$, phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, (C_1-C_4) -alkyloxy, amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -

20 alkylaminosulfonyl, di((C_1-C_4)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het^2 and Het^3 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- $C_wH_{2w}-$, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

25 R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- $C_xH_{2x}-$, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

30 R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- $C_yH_{2y}-$, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- $C_yH_{2y}-$, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- $C_yH_{2y}-$ and aminocarbonyl-

C_yH_{2y} , wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q}, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl and R^{33} -O-C(O)-, wherein q is chosen from 1, 2 and 3, and wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O) _{m} , amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R^{34} -O-C(O)-, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C _{r} H_{2 r} and Het²-C _{r} H_{2 r} , wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1, 2 and 3, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

R^{33} and R^{34} are independently of each other chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C _{s} H_{2 s} and phenyl-C _{t} H_{2 t} , wherein s is chosen from 0, 1 and 2 and t is chosen from 1 and 2;

Het¹ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S and which is bonded via a ring carbon atom, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms

chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

5 Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

10 m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

15 wherein all alkyl, alkanediyl, C_qH_{2q}, C_rH_{2r}, C_sH_{2s}, C_tH_{2t}, C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w}, C_xH_{2x}, C_yH_{2y}, alkenyl and alkynyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

20 Structural elements such as groups, substituents, hetero ring members, numbers or other features, for example alkyl groups, groups like R²², R²³, R²⁵ or R³², numbers like w or y, which can occur several times in the compounds of the formula I, can all independently of one another have any of the indicated meanings and can in each case be identical to or different from one another. For example, the alkyl groups in a
25 dialkylamino group can be identical or different.

Alkyl, alkenyl and alkynyl groups can be linear, i.e. straight-chain, or branched. This also applies when they are part of other groups, for example alkyloxy groups (= alkoxy groups, alkyl-O- groups), alkyloxycarbonyl groups or alkyl-substituted amino
30 groups, or when they are substituted. Depending on the respective definition, the number of carbon atoms in an alkyl group can be 1, 2, 3, 4, 5 or 6, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3. Examples of alkyl are methyl, ethyl, propyl including n-propyl and isopropyl,

butyl including n-butyl, sec-butyl, isobutyl and tert-butyl, pentyl including n-pentyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl and tert-pentyl, and hexyl including n-hexyl, 3,3-dimethylbutyl and isohexyl. Double bonds and triple bonds in alkenyl groups and alkynyl groups can be present in any positions. In one embodiment of the invention, alkenyl groups contain one double bond and alkynyl groups contain one triple bond. In one embodiment of the invention, an alkenyl group or alkynyl group contains at least three carbon atoms and is bonded to the remainder of the molecule via a carbon atom which is not part of a double bond or triple bond. Examples of alkenyl and alkynyl are ethenyl, prop-1-enyl, prop-2-enyl (= allyl), but-2-enyl, 2-methylprop-2-enyl, 3-methylbut-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, prop-2-ynyl (= propargyl), but-2-ynyl, but-3-ynyl, hex-4-ynyl or hex-5-ynyl. Substituted alkyl groups, alkenyl groups and alkynyl groups can be substituted in any positions, provided that the respective compound is sufficiently stable and is suitable for the desired purpose such as use as a drug substance. The prerequisite that a specific group and a compound of the formula I are sufficiently stable and suitable for the desired purpose such as use as a drug substance, applies in general with respect to the definitions of all groups in the compounds of the formula I.

As far as applicable, the preceding explanations regarding alkyl groups apply correspondingly to divalent alkyl groups such as alkanediyl groups and the groups $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, C_qH_{2q} , C_rH_{2r} , C_sH_{2s} , C_tH_{2t} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} , C_xH_{2x} and C_yH_{2y} , which thus can likewise be linear and branched. Examples of divalent alkyl groups are $-CH_2-$ (= methylene), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. If a number such as the number u in the group C_uH_{2u} , for example, is 0 (= zero), the two groups which are attached to the contemplated group, such as C_uH_{2u} , are directly connected to one another via a single bond. Similarly, if any of the numbers a and b is 0, the group CR^6R^7 is directly connected to the oxazolopyrimidine ring depicted in formula I and/or the group R^3 via a single bond.

30

The number of ring carbon atoms in a cycloalkyl group can be 3, 4, 5, 6 or 7. In one embodiment of the invention, the number of ring carbon atoms in a cycloalkyl group,

independently of the number of ring carbon atoms in any other cycloalkyl group, is 3, 4, 5 or 6, in another embodiment 3, 4 or 5, in another embodiment 3 or 4, in another embodiment 3, in another embodiment 5, 6 or 7, in another embodiment 5 or 6, in another embodiment 6 or 7, in another embodiment 6. Examples of cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Independently of one another and independently of any other substituents, cycloalkyl groups are optionally substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyl substituents which can be located in any positions; i.e., cycloalkyl groups can be unsubstituted by alkyl substituents or substituted by alkyl substituents, for example by 1, 2, 3 or 4, or by 1 or 2, (C₁-C₄)-alkyl substituents, for example by methyl groups. Examples of alkyl-substituted cycloalkyl groups are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl. Examples of cycloalkylalkyl groups, which can represent groups such as (C₃-C₇)-cycloalkyl-C₆H_{2u}-, for example, are cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, 1-cyclopropylethyl, 2-cyclopropylethyl, 1-cyclobutylethyl, 2-cyclobutylethyl, 2-cyclopentylethyl, 2-cyclohexylethyl, 2-cycloheptylethyl.

Independently of one another and independently of any other substituents, alkyl groups, divalent alkyl groups, alkenyl groups, alkynyl groups and cycloalkyl groups are optionally substituted by one or more fluorine substituents which can be located in any positions, i.e., the said groups can be unsubstituted by fluorine substituents or substituted by fluorine substituents, for example by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13, or by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9, or by 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7, or by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2 or 3, or by 1 or 2, fluorine substituents. Examples of fluorine-substituted said groups are trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, heptafluoroisopropyl, -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, -C(CH₃)₂-CF₂-, -CF₂-C(CH₃)₂-, 1-fluorocyclopropyl, 2,2-difluorocyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, 1-fluorocyclohexyl, 4,4-difluorocyclohexyl, 3,3,4,4,5,5-hexafluorocyclohexyl. Examples of alkyloxy groups in which the alkyl moiety is fluorine-substituted, are trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluoroethoxy and 3,3,3-trifluoropropoxy. In one embodiment of the invention, the total number of fluorine substituents and (C₁-

C₄)-alkyl substituents, which independently of any other substituents are optionally present on cycloalkyl groups in the compounds of the formula I, is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 or 11, in another embodiment 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9, in another embodiment 1, 2, 3, 4 or 5, in another embodiment 1, 2, 3 or 4.

5

Groups like phenyl, naphthyl (= naphthalenyl) and residues of aromatic heterocycles which are optionally substituted by one or more substituents, can be unsubstituted or substituted, for example by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2, 3 or 4, or by 1, 2 or 3, or by 1 or 2, or by 1, identical or different substituents which can be located in any positions. In one embodiment of the invention the total number of nitro substituents in a compound of the formula I is not greater than two. Aromatic nitrogen heterocycles which in the parent ring system carry a hydrogen atom on a ring nitrogen atom in a 5-membered ring, such as a pyrrole, imidazole, indole or benzoimidazole ring, for example, can be substituted on ring carbon atoms and/or on such ring nitrogen atoms. In one embodiment of the invention, substituents on such ring nitrogen atoms are chosen from (C₁-C₄)-alkyl groups, i.e. such ring nitrogen atoms in aromatic heterocycles carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent. When it is stated with respect to ring nitrogen atoms in aromatic heterocycles and any other heterocycles that they can carry a hydrogen atom or a substituent, such ring nitrogen atoms either carry a hydrogen atom or a substituent or they do not carry a hydrogen atom or substituent. Ring nitrogen atoms which carry a hydrogen atom or a substituent, occur in a nitrogen-containing aromatic 5-membered ring as is present in pyrrole, imidazole, indole or benzoimidazole, for example, and in a non-aromatic ring including a saturated ring. Ring nitrogen atoms which do not carry a hydrogen atom or a substituent unless they are present in positively charged form, including any further ring nitrogen atoms in addition to ring nitrogen atoms which carry a hydrogen atom or a substituent, occur in an aromatic ring as is present in thiazole, imidazole, pyridine or benzoimidazole, for example, and in a non-aromatic ring in which they are bridgehead atoms or are part of a double bond, and they occur as ring nitrogen atoms via which a ring is bonded. Suitable ring nitrogen atoms in aromatic heterocycles in the compounds of the formula I, such as the ring nitrogen atom in a pyridine ring or a quinoline ring, can in general also be present as N-oxide or as

30

quaternary salt, for example as N-(C₁-C₄)-alkyl salt such as N-methyl salt, wherein in one embodiment of the invention the counter anion in such quaternary salt is a physiologically acceptable anion which is derived from an acid that forms a physiologically acceptable salt. In monosubstituted phenyl groups, the substituent
5 can be located in the 2-position, the 3-position or the 4-position. In disubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. Naphthyl can be 1-naphthyl (= naphthalen-
10 1-yl) or 2-naphthyl (= naphthalen-2-yl). In monosubstituted 1-naphthyl groups, the substituent can be located in the 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-position. In monosubstituted 2-naphthyl groups, the substituent can be located in the 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-position. In disubstituted naphthyl groups, the substituents can likewise be located in any positions both in the ring via which the naphthyl group is bonded and/or in the
15 other ring.

In residues of aromatic heterocycles representing R², R³, R²⁴ or the group Het², which may be designated as heteroaryl groups, as well as in all other heterocyclic rings in the compounds of the formula I including the groups Het¹, Het³ and non-
20 aromatic heterocyclic groups representing R³ and R²⁴, the ring heteroatoms are generally chosen from N, O and S, wherein N includes ring nitrogen atoms which carry a hydrogen atom or a substituent as well as ring nitrogen atom which do not carry a hydrogen atom or a substituent. Ring heteroatoms can be located in any positions, provided that the heterocyclic system is known in the art and is stable and
25 suitable as a subgroup for the desired purpose of the compound of the formula I such as use as a drug substance. In one embodiment of the invention, two ring oxygen atoms cannot be present in adjacent ring positions of any heterocycle, in another embodiment two ring heteroatoms chosen from oxygen and sulfur cannot be present in adjacent ring positions of any heterocycle. Saturated rings do not contain a double
30 bond within the ring. Unsaturated ring systems can be aromatic or partially unsaturated including partially aromatic, in which latter case one ring in a bicyclic ring system is aromatic and the ring system is bonded via an atom in the non-aromatic

ring. Depending on the respective group, unsaturated rings can contain one, two, three, four or five double bonds within the ring. Aromatic groups contain a cyclic system of six or ten delocalized pi electrons in the ring. Depending on the respective group, saturated and non-aromatic unsaturated heterocyclic rings, including Het¹, Het³ and non-aromatic groups representing R³ and R²⁴, can be 4-membered, 5-membered, 6-membered, 7-membered, 8-membered, 9-membered or 10-membered. In one embodiment of the invention, aromatic heterocyclic rings are 5-membered or 6-membered monocyclic rings or 8-membered, 9-membered or 10-membered bicyclic rings, in another embodiment 5-membered or 6-membered monocyclic rings or 9-membered or 10-membered bicyclic rings, in another embodiment 5-membered or 6-membered monocyclic rings, wherein the 8-membered, 9-membered or 10-membered bicyclic rings are composed of two fused 5-membered rings, a 5-membered ring and a 6-membered ring which are fused to one another, and two fused 6-membered rings, respectively. In bicyclic aromatic heterocyclic groups, one or both rings can contain hetero ring members, and one or both rings can be aromatic. In general, bicyclic ring systems containing an aromatic ring and a non-aromatic ring are regarded as aromatic when they are bonded via a carbon atom in the aromatic ring, and as non-aromatic when they are bonded via a carbon atom in the non-aromatic ring. Unless stated otherwise, heterocyclic groups including aromatic heterocyclic groups can be bonded via any suitable ring carbon atom and, in the case of nitrogen heterocycles, via any suitable ring nitrogen atom. In one embodiment of the invention, an aromatic heterocyclic group in a compound of the formula I, independently of any other aromatic heterocyclic group, is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment via a ring nitrogen atom. Depending on the definition of the respective heterocyclic group, in one embodiment of the invention the number of ring heteroatoms which can be present in a heterocyclic group, independently of the number of ring heteroatoms in any other heterocyclic group, is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1, wherein the ring heteroatoms can be identical or different. Heterocyclic groups which are optionally substituted, can independently of any other heterocyclic group be unsubstituted or substituted by one or more identical or different substituents, for example by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2, 3 or 4, or by 1, 2 or 3,

or by 1 or 2, or by 1 substituents, which are indicated in the definition of the respective group. Substituents on heterocyclic groups can be located in any positions. For example, in a pyridin-2-yl group substituents can be located in the 3-position and/or 4-position and/or 5-position and/or 6-position, in a pyridin-3-yl group
5 substituent can be located in the 2-position and/or 4-position and/or 5-position and/or 6-position, in a pyridin-4-yl group substituents can be located in the 2-position and/or 3-position and/or 5-position and/or 6-position.

Examples of parent heterocycles, from which heterocyclic groups including aromatic
10 heterocyclic groups, saturated heterocyclic groups and non-aromatic unsaturated heterocyclic groups can be derived, are azete, oxete, pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, [1,3]dioxole, oxazole (= [1,3]oxazole), isoxazole (= [1,2]oxazole), thiazole (= [1,3]thiazole), isothiazole (= [1,2]thiazole), [1,2,3]triazole, [1,2,4]triazole, [1,2,4]oxadiazole, [1,3,4]oxadiazole, [1,2,4]thiadiazole, [1,3,4]thiadiazole, tetrazole,
15 pyridine, pyran, thiopyran, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, [1,3]oxazine, [1,4]oxazine, [1,3]thiazine, [1,4]thiazine, [1,2,3]triazine, [1,3]dithiine, [1,4]dithiine, [1,2,4]triazine, [1,3,5]triazine, [1,2,4,5]tetrazine, azepine, [1,3]diazepine, [1,4]diazepine, [1,3]oxazepine, [1,4]oxazepine, [1,3]thiazepine, [1,4]thiazepine, azocine, azecine, cyclopenta[b]pyrrole, 2-azabicyclo[3.1.0]hexane, 3-
20 azabicyclo[3.1.0]hexane, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane, indole, isoindole, benzothiophene, benzofuran, [1,3]benzodioxole (= 1,2-methylenedioxybenzene), [1,3]benzoxazole, [1,3]benzothiazole, benzoimidazole, thieno[3,2-c]pyridine, chromene, isochromene, [1,4]benzodioxine, [1,4]benzoxazine, [1,4]benzothiazine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine,
25 thienothiophenes, [1,8]naphthyridine and other naphthyridines, pteridine, and the respective saturated and partially saturated heterocycles in which one or more, for example one, two, three, four or all double bonds within the ring system including double bonds in aromatic ring are replaced with single bonds, such as azetidine, oxetane, pyrrolidine, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, imidazolidine, oxazolidine,
30 thiazolidine, dihydropyridine, piperidine, tetrahydropyran, piperazine, morpholine, thiomorpholine, azepane, chromane, isochromane, [1,4]benzodioxane (= 1,2-

ethylenedioxybenzene), 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, for example.

Examples of residues of aromatic heterocycles, which can occur in the compounds of the formula I, are thiophenyl (= thienyl) including thiophen-2-yl and thiophen-3-yl, pyridinyl (= pyridyl) including pyridin-2-yl (= 2-pyridyl), pyridin-3-yl (= 3-pyridyl) and pyridin-4-yl (= 4-pyridyl), imidazolyl including, for example, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl and 1H-imidazol-5-yl, [1,2,4]triazolyl including 1H-[1,2,4]-triazol-1-yl and 4H-[1,2,4]-triazol-3-yl, tetrazolyl including 1H-tetrazol-1-yl and 1H-tetrazol-5-yl, quinolinyl (= quinolyl) including quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl and quinolin-8-yl, which all are optionally substituted as indicated in the definition of the respective group. Examples of residues of saturated and non-aromatic unsaturated heterocycles, which can occur in the compounds of the formula I, are azetidiny, pyrrolidinyl including pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl and pyrrolidin-3-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl, piperidinyl including piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl, azepanyl, azocanyl, azecanyl, octahydrocyclopenta[b]pyrrolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, octahydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-isindolyl, octahydro-1H-isindolyl, 1,2-dihydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, decahydroquinolinyl, 1,2-dihydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, hexahydropyrimidinyl, 1,2-dihydropyrimidinyl, piperazinyl, [1,3]diazepanyl, [1,4]diazepanyl, oxazolidinyl, [1,3]oxazinanyl, [1,3]oxazepanyl, morpholinyl including morpholin-2-yl, morpholin-3-yl and morpholin-4-yl, [1,4]oxazepanyl, thiazolidinyl, [1,3]thiazinanyl, thiomorpholinyl including thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl and thiomorpholin-4-yl, 3,4-dihydro-2H-[1,4]thiazinyl, [1,3]thiazepanyl, [1,4]thiazepanyl, [1,4]thiazepanyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, [1,2,4]-oxadiazolidinyl, [1,2,4]-thiadiazolidinyl, [1,2,4]triazolidinyl, [1,3,4]oxadiazolidinyl, [1,3,4]thiadiazolidinyl, [1,3,4]triazolidinyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothienyl, 2,5-dihydrothienyl, 2,3-dihydropyrrolyl, 2,3-

- dihydroisoxazolyl, 4,5-dihydroisoxazolyl, 2,5-dihydroisoxazolyl, 2,3-dihydroisothiazolyl, 4,5-dihydroisothiazolyl, 2,5-dihydroisothiazolyl, 2,3-dihydropyrazolyl, 4,5-dihydropyrazolyl, 2,5-dihydropyrazolyl, 2,3-dihydrooxazolyl, 4,5-dihydrooxazolyl, 2,5-dihydrooxazolyl, 2,3-dihydrothiazolyl, 4,5-dihydrothiazolyl, 2,5-dihydrothiazolyl, 2,3-dihydroimidazolyl, 4,5-dihydroimidazolyl, 2,5-dihydroimidazolyl, 5 tetrahydropyridazinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyrazinyl, tetrahydro[1,3,5]triazinyl, [1,3]dithianyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, [1,3]dioxolanyl, 3,4,5,6-tetrahydropyridinyl, 4H-[1,3]thiazinyl, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydrothienyl, 2-azabicyclo[3.1.0]hexyl including 2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl, 3-10 azabicyclo[3.1.0]hexyl including 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptyl including 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-yl, which all are bonded via any suitable ring carbon atom or ring nitrogen atom and are optionally substituted as indicated in the definition of the respective group.
- 15 Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine. In one embodiment of the invention, any halogen in a compound of the formula I is independently of any other halogen chosen from fluorine, chlorine and bromine, in another embodiment from fluorine and chlorine.
- 20 When an oxo group is bonded to a carbon atom, it replaces two hydrogen atoms on a carbon atom of the parent system. Thus, if a CH₂ group in a chain or a ring is substituted by oxo, i.e. by a doubly bonded oxygen atom, it becomes a C(O) (= C(=O)) group. Evidently, an oxo group cannot occur as a substituent on a carbon atom in an aromatic ring such as in a phenyl group, for example. When a ring sulfur
- 25 atom in a heterocyclic group can carry one or two oxo groups, it is a non-oxidized sulfur atom S in case it does not carry any oxo group, or it is an S(O) group (= sulfoxide group, S-oxide group) in case it carries one oxo group, or it is an S(O)₂ group (= sulfone group, S,S-dioxide group) in case it carries two oxo groups.
- 30 The present invention includes all stereoisomeric forms of the compounds of the formula I and their salts and solvates. With respect to each chiral center, independently of any other chiral center, the compounds of the formula I can be

present in S configuration or substantially S configuration, or in R configuration or substantially R configuration, or as a mixture of the S isomer and the R isomer in any ratio. The invention includes all possible enantiomers and diastereomers and mixtures of two or more stereoisomers, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers, in all ratios. Thus, compounds according to the invention which can exist as enantiomers can be present in enantiomerically pure form, both as levorotatory and as dextrorotatory antipodes, and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios including racemates. In the case of a E/Z isomerism, or cis/trans isomerism, for example on double bonds or rings such as cycloalkyl rings, the invention includes both the E form and Z form, or the cis form and the trans form, as well as mixtures of these forms in all ratios. In one embodiment of the invention, a compound which can occur in two or more stereoisomeric forms is a pure, or substantially pure, individual stereoisomer. The preparation of individual stereoisomers can be carried out, for example, by separation of a mixture of isomers by customary methods, for example by chromatography or crystallization, by the use of stereochemically uniform starting materials in the synthesis, or by stereoselective synthesis. Optionally, a derivatization can be carried out before a separation of stereoisomers. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at the stage of the compound of the formula I or at the stage of a starting material or an intermediate during the synthesis. The present invention also includes all tautomeric forms of the compounds of the formula I and their salts and solvates.

In case the compounds of the formula I contain one or more acidic and/or basic groups, i.e. salt-forming groups, the invention also includes their corresponding physiologically or toxicologically acceptable salts, i.e. non-toxic salts, in particular their pharmaceutically acceptable salts. Thus, the compounds of the formula I which contain an acidic group, such as a hydroxycarbonyl group (= carboxy group = C(O)-OH group), can be present on such groups, and can be used according to the invention, as alkaline metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts, for example. More specific examples of such salts include sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts, quaternary ammonium salts such as tetraalkylammonium salts, or acid addition salts with ammonia or organic amines

such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the formula I which contain a basic group, i.e. a group which can be protonated such as an amino group or a nitrogen heterocycle, can be present on such groups, and can be used according to the invention, in the form of their addition salts with inorganic and organic acids. Examples for suitable acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, tartaric acid, lactic acid, benzoic acid, malonic acid, fumaric acid, maleic acid, citric acid, and other acids known to the person skilled in the art. If a compound of the formula I simultaneously contains an acidic group and a basic group in the molecule, the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts (= betaines, zwitterions). The salts of the compounds of the formula I can be obtained by customary methods which are known to the person skilled in the art like, for example, by contacting the compound of the formula I with an organic or inorganic acid or base in a solvent or diluent, or by anion exchange or cation exchange from another salt. The invention also includes all salts of the compounds of the formula I which, owing to low physiological compatibility of the salt-forming acid or base, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of physiologically acceptable salts.

The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formula I, for example hydrates or adducts with alcohols such as (C₁-C₄)-alkanols, active metabolites of the compounds of the formula I, and also prodrugs and derivatives of the compounds of the formula I which in vitro may not necessarily exhibit pharmacological activity but which in vivo are converted into pharmacologically active compounds, for example esters or amides of carboxylic acid groups.

In one embodiment of the invention, A is $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-$, wherein a is chosen from 0 and 1 and wherein the moiety CR^6R^7 is bonded to the group R^3 , in another embodiment A is $-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, wherein b is chosen from 0 and 1 and wherein the moiety CR^6R^7 is bonded to the oxazolopyrimidine ring depicted in formula I, in another embodiment A is $-CR^6R^7-$, in another embodiment A is chosen from $-CH_2-$

and $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, in another embodiment A is $-\text{CH}_2-$, in another embodiment A is $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, in another embodiment A is $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, in another embodiment A is cyclopropane-1,1-diyl, i.e., in the latter embodiment A is $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ and R^6 and R^7 together are the divalent group $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$.

5

In one embodiment of the invention, R^1 is chosen from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-cycloalkyl-C}_u\text{H}_{2u}-$ and $\text{Het}^1\text{-C}_u\text{H}_{2u}-$, in another embodiment from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-cycloalkyl-C}_u\text{H}_{2u}-$ and $\text{Het}^1\text{-C}_u\text{H}_{2u}-$, in another embodiment from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$ and $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-cycloalkyl-C}_u\text{H}_{2u}-$, in another embodiment from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ and $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$, in another embodiment from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ and $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-cycloalkyl-C}_u\text{H}_{2u}-$, in another embodiment from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, in another embodiment from $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$. In one embodiment, the number u is chosen from 0, 1 or 2, in another embodiment from 0 or 1, in another embodiment from 1, 2 or 3, in another embodiment from 1 or 2, in another embodiment u is 0, in another embodiment u is 1.

1. In one embodiment, a $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ group representing R^1 is $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, in another embodiment $(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{-alkyl}$, in another embodiment $(\text{C}_2\text{-C}_5)\text{-alkyl}$. In one embodiment, a $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$ group and a $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkynyl}$ group representing R^1 are $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$ and $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-alkynyl}$, in another embodiment $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{-alkenyl}$ and $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{-alkynyl}$, respectively. In one embodiment, a $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-cycloalkyl}$ group present in R^1 is $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cycloalkyl}$, in another embodiment $(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{-cycloalkyl}$.

20

In one embodiment of the invention, R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered to 6-membered monocyclic or 9-membered to 10-membered bicyclic heterocycle, in another embodiment R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, in another embodiment R^2 is chosen from phenyl and pyridinyl, in another embodiment R^2 is phenyl, in another embodiment R^2 is pyridinyl, in another embodiment R^2 is a residue of an aromatic 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, in another embodiment R^2 is a residue of an aromatic 9-membered to 10-membered bicyclic heterocycle, wherein all groups are optionally substituted and wherein the heterocycle is defined as specified with respect to R^2 . In one embodiment, a residue of an aromatic heterocycle representing R^2 can contain one or more ring nitrogen

30

atoms which do not carry a hydrogen atom or a substituent, as occurs in a pyridine ring, for example, but R^2 does not contain a ring nitrogen atom which can carry a hydrogen atom or a substituent, as occurs in a pyrrole ring, for example. In one embodiment, the number of ring heteroatoms in an aromatic heterocyclic group representing R^2 is 1 or 2, in another embodiment it is 1. In one embodiment, a residue of an aromatic heterocyclic group representing R^2 is chosen from furanyl, thiophenyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl, in another embodiment from furanyl, thiophenyl, thiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl, in another embodiment from furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl, in another embodiment from furanyl, thiophenyl, pyridinyl and pyrimidinyl, in another embodiment from furanyl, thiophenyl and pyridinyl, in another embodiment a residue of an aromatic heterocyclic group representing R^2 is a pyridinyl group, which are all optionally substituted as indicated with respect to R^2 . In another embodiment, R^2 is chosen from one or more of the groups furan-2-yl, thiophen-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl and pyrimidin-5-yl, in another embodiment from phenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl and pyrimidin-5-yl, in another embodiment from pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, in another embodiment from phenyl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, which all are optionally substituted as indicated with respect to R^2 . In one embodiment, the number of substituents R^{22} which are optionally present on ring carbon atoms in R^2 , is 1, 2, 3, 4 or 5, in another embodiment 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. Ring carbon atoms in R^2 which do not carry a substituent R^{22} , carry a hydrogen atom.

25 The residue of a monocyclic or bicyclic ring representing R^3 can be carbocyclic or heterocyclic. In one embodiment of the invention, the number of ring heteroatoms within R^3 is 0, 1, 2 or 3, in another embodiment it is 0, 1 or 2, in another embodiment it is 0 or 1, in another embodiment it is 0, in another embodiment it is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment it is 1, 2 or 3, in another embodiment it is 1 or 2, in another embodiment it is 1. In one embodiment, the ring heteroatoms in R^3 are chosen from N and O, in another embodiment from N and S, in another embodiment from O and S, in another embodiment they are N, wherein ring nitrogen atoms can carry a

30

hydrogen atom or a substituent as occurs in saturated or partially saturated heterocycles or in 5-membered aromatic rings in heterocycles such as pyrrole or benzoimidazole, for example, or not carry a hydrogen atom or a substituent as occurs in aromatic heterocycles such as imidazole or pyridine, for example, or as is

5 the case if R^3 is bonded via a ring nitrogen atom. In general, R^3 can be bonded via any suitable ring carbon atom and ring nitrogen atom. In one embodiment, R^3 is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment via a ring nitrogen atom. In a residue of a heterocycle representing R^3 which comprises one or more ring sulfur atoms, in one embodiment one of the ring sulfur atoms is non-oxidized or carries one

10 or two oxo groups, and any other ring sulfur atoms are non-oxidized. The residue of a monocyclic or bicyclic ring representing R^3 can be unsaturated and in this case contain 1, 2, 3, 4 or 5, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1, double bonds within the ring and can in any of the one or two rings be aromatic or non-aromatic, or saturated and in this case contain no double bonds within the ring. In one

15 embodiment of the invention, R^3 is saturated or aromatic. If R^3 comprises ring nitrogen atoms which can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} , one of such nitrogen atoms or two of such ring nitrogen atoms can carry a substituent R^{31} . In one embodiment, the number of optional substituents R^{32} on ring carbon atoms in R^3 is 1, 2, 3, 4, 5 or 6, in another embodiment 1, 2, 3, 4 or 5, in another embodiment 1, 2, 3

20 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. R^3 can be 4-membered, 5-membered, 6-membered, 7-membered, 8-membered, 9-membered or 10 membered. In one embodiment, R^3 is 4-membered to 9-membered, in another embodiment 4-membered to 8-membered, in another embodiment 4-membered to 7-membered, in another 5-membered to 7-membered,

25 in another embodiment 5-membered or 6-membered, in another embodiment 6-membered, in another embodiment 8-membered to 10-membered, in another embodiment 9-membered to 10-membered. In one embodiment, R^3 is monocyclic, in another embodiment bicyclic. In one embodiment, a bicyclic group representing R^3 is at least 7-membered. Among others, the residue of a ring representing R^3 can be a

30 cycloalkyl group, a phenyl group, a naphthyl group, a residue of an unsaturated, aromatic or non-aromatic heterocyclic group or a residue of a saturated heterocyclic group, which all are optionally substituted on ring carbon atoms and ring nitrogen

atoms as specified with respect to R^3 . As far as applicable, all explanations given above with respect to such groups apply correspondingly to R^3 . Another example of groups which can represent R^3 , are cycloalkenyl groups such as (C₅-C₇)-cycloalkenyl groups which can be bonded via any ring carbon atom and are optionally substituted as specified with respect to R^3 . In one embodiment, optional substituents R^{32} on a cycloalkenyl group representing R^3 are chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl. In one embodiment, cycloalkenyl groups contain one double bond within the ring which can be present in any position. Examples of cycloalkenyl are cyclopentenyl including cyclopent-1-enyl, cyclopent-2-enyl and cyclopent-3-enyl, cyclohexenyl including cyclohex-1-enyl, cyclohex-2-enyl and cyclohex-3-enyl, and cycloheptenyl including cyclohept-1-enyl, cyclohept-2-enyl, cyclopent-3-enyl and cyclohept-4-enyl. Examples of residues of rings, from any one or more of which R^3 can be chosen in one embodiment of the invention, are cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, tetrahydrofuranyl including tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyranyl including tetrahydropyran-4-yl, azetidiny including azetidin-1-yl, pyrrolidinyl including pyrrolidin-1-yl, piperidinyl including piperidin-1-yl, imidazolidinyl including imidazolidin-1-yl, piperazin-yl including piperazin-1-yl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl including 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl, [1,4]oxazepanyl including [1,4]oxazepan-4-yl, thiazolidinyl including thiazolidin-3-yl, isothiazolidinyl including isothiazolidin-2-yl, morpholiny including morpholin-4-yl, thiomorpholiny including thiomorpholin-4-yl, pyrazolyl including pyrazol-1-yl, imidazolyl including imidazol-1-yl, [1,2,3]triazolyl including [1,2,3]triazol-1-yl, [1,2,4]triazolyl including [1,2,4]triazol-1-yl, pyridinyl including pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, and benzoimidazolyl including 2,3-dihydrobenzoimidazol-1-yl, wherein in all of them, if applicable, one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} , and wherein all of them are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} , and wherein in all of them, if applicable, a ring sulfur atom can be non-oxidized, i.e. be present as a sulfur atom, or carry one or two oxo groups, i.e. be present in the form of a sulfoxide or sulfone.

In one embodiment, R^3 is chosen from phenyl and a residue of a saturated or unsaturated 4-membered to 7-membered, monocyclic ring, in another embodiment

from phenyl and a residue of a saturated or unsaturated 5-membered to 7-membered, monocyclic ring, in another embodiment from phenyl, pyridinyl and a residue of a saturated 4-membered to 7-membered, monocyclic ring, in another embodiment from phenyl, pyridinyl and a residue of a saturated 5-membered to 7-membered, monocyclic ring, in another embodiment from phenyl and a residue of a saturated 4-membered to 7-membered, monocyclic ring, in another embodiment from phenyl and a residue of a saturated 5-membered to 7-membered, monocyclic ring, wherein in all these embodiments the monocyclic ring comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the phenyl, pyridinyl and residue of a ring are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} . In another embodiment, R^3 is chosen from any one or more of the groups phenyl, pyrrolidinyl including pyrrolidin-1-yl, piperidinyl including piperidin-1-yl, morpholinyl including morpholin-4-yl, imidazolyl including imidazol-1-yl, and pyridinyl including pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, wherein in all of them, if applicable, one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} , and wherein all of them are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} . In another embodiment, R^3 is phenyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{32} . In another embodiment, R^3 is chosen from pyrrolidinyl including pyrrolidin-1-yl, piperidinyl including piperidin-1-yl and morpholinyl including morpholin-4-yl, in another embodiment R^3 is morpholin-4-yl, wherein in all of them the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} , and wherein all of them are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} .

In one embodiment of the invention, R^4 , R^5 , R^8 and R^9 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and methyl, in another embodiment from hydrogen and fluorine, in another embodiment from hydrogen and methyl, and in another embodiment R^4 , R^5 , R^8 and R^9 are all hydrogen. In one embodiment, R^4 and R^5 are identical. In another embodiment, R^8 and R^9 are identical.

- In one embodiment of the invention, the divalent (C₂-C₈)-alkanediyl group which represents the two groups R⁶ and R⁷ together and which can be linear or branched, and which together with the carbon atom carrying R⁶ and R⁷ forms a cycloalkane ring which carries the group CR⁴R⁵, or the oxazolopyrimidine ring depicted in formula I, and the group CR⁸R⁹, or the group R³, on the same ring carbon atom, is a (C₂-C₅)-alkanediyl group, in another embodiment a (C₂-C₄)-alkanediyl group, in another embodiment a (C₂-C₃)-alkanediyl group, in another embodiment a C₂-alkanediyl group. In one embodiment, the divalent (C₂-C₈)-alkanediyl group which represents the two groups R⁶ and R⁷ together, is bonded via two different carbon atoms to the carbon atom carrying R⁶ and R⁷, and in another embodiment the divalent (C₂-C₈)-alkanediyl group is a chain of two or more CH₂ groups and is bonded to the carbon atom carrying R⁶ and R⁷ via the terminal carbon atoms of the chain. In one embodiment, the divalent (C₂-C₈)-alkanediyl group which represents R⁶ and R⁷ together, is chosen from -CH₂-CH₂- and -CH₂-CH₂-CH₂- and the ring formed together with the carbon atom carrying R⁶ and R⁷ thus is a cyclopropane ring or a cyclobutane ring, respectively, and in another embodiment the divalent (C₂-C₈)-alkanediyl group which represents R⁶ and R⁷ together, is the group -CH₂-CH₂-. In one embodiment of the invention, R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine, methyl and ethyl, in another embodiment from hydrogen, fluorine and methyl, in another embodiment from hydrogen and fluorine, in another embodiment from hydrogen and methyl, in another embodiment R⁶ and R⁷ both are hydrogen, or in all these embodiments R⁶ and R⁷ together are (C₂-C₈)-alkanediyl. In another embodiment, R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine, methyl and ethyl, in another embodiment from hydrogen, fluorine and methyl, in another embodiment from hydrogen and fluorine, in another embodiment from hydrogen and methyl, in another embodiment R⁶ and R⁷ both are hydrogen. In another embodiment, R⁶ and R⁷ together are (C₂-C₈)-alkanediyl.
- In one embodiment of the invention, the number v is chosen from 0 and 1, in another embodiment it is 0, in another embodiment it is 1. In one embodiment, a (C₃-C₇)-cycloalkyl group present in R²¹ is (C₃-C₆)-cycloalkyl, in another embodiment (C₃-C₅)-

cycloalkyl, in another embodiment cyclopropyl. In one embodiment, R^{21} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl, in another embodiment from (C_1-C_3) -alkyl, in another embodiment R^{21} is methyl.

- 5 In one embodiment of the invention, the substituents R^{22} which are optionally present on the group R^2 , are chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, cyano,
- 10 hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$, in another embodiment from halogen,
- 15 hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, R^{24} and $R^{24}-O-$, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$ and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, amino,
- 20 cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, $R^{23}-O-$ and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, $R^{24}-O-$ and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, amino,
- 25 cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl and aminosulfonyl, in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, amino, cyano and aminosulfonyl, in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$ and amino, in another embodiment from halogen,
- hydroxy, amino, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-$ and R^{24} , in another
- 30 embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, amino, $R^{23}-O-$ and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, amino, (C_1-C_4) -alkyloxy and $R^{23}-O-$, in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, amino, (C_1-C_4) -

alkyloxy and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl and R^{23} -O-, in another embodiment from halogen, (C_1-C_4) -alkyl and R^{23} -O-, in another embodiment from halogen and R^{23} , in another embodiment from halogen, (C_1-C_4) -alkyl and R^{24} , wherein in all these embodiments R^{23} and R^{24} are as defined.

5

In one embodiment, 1, 2, 3 or 4 of the substituents R^{22} , in another embodiment 1, 2 or 3 of the substituents R^{22} , in another embodiment 1 or 2 of the substituents R^{22} , and in another embodiment 1 of the substituents R^{22} , which are optionally present on the group R^2 , are defined as in the general definition of R^{22} and thus are chosen from

10 halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl-S(O)_m-, amino, nitro, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-, wherein R^{23} and R^{24} are as defined, and any further substituents R^{22} which are optionally present on the group R^2 , for

15 example 1, 2 or 3 further substituents R^{22} , or 1 or 2 further substituents R^{22} , or 1 further substituent R^{22} , are chosen from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl-S(O)_m-, amino, nitro, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, (C_1-C_4) -alkyl-C(O)-NH-, (C_1-C_4) -alkyl-S(O)₂-NH-, (C_1-C_4) -alkyl-

20 NH-C(O)- and di((C_1-C_4)-alkyl)aminocarbonyl, wherein all alkyl groups independently of each other are optionally substituted by one or more fluorine substituents as generally applies to alkyl groups. In one embodiment, the said substituents R^{22} which are optionally present on the group R^2 and which in the afore-mentioned embodiment are defined as in the general definition of R^{22} , for example 1 or 2 such substituents

25 R^{22} , or 1 such substituent R^{22} , are chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-, in

30 another embodiment from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-,

R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} and R^{24} -O-, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)- and R^{24} , in another embodiment from halogen, R^{23} , R^{23} -O- and R^{23} -NH-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, R^{23} -O- and R^{23} -NH-, in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl and R^{23} -O-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and R^{24} , in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and R^{23} -O-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and R^{23} -NH-, in another embodiment from halogen and R^{23} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, R^{23} -O- and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, R^{24} -O- and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl and aminosulfonyl, in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, cyano and aminosulfonyl, in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m- and amino, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)- and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, amino, R^{23} -O- and R^{24} , in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, amino and R^{23} -O-, in another embodiment from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, amino, (C₁-C₄)-alkyloxy and R^{24} , wherein in all these embodiments R^{23} and R^{24} are as defined. In one embodiment, the said substituents R^{22} which are optionally present on the group R^2 and which in the afore-mentioned embodiment are defined as in the general definition of R^{22} , for example 1 or 2 such substituents R^{22} , or 1 such substituent R^{22} , are not located on ring carbon atoms within the group R^2 which are adjacent to the atom via which the group R^2 is bonded to the oxazolopyrimidine ring depicted in formula I. In another embodiment, in the case of a phenyl group representing R^2 , 1 or 2 such substituents R^{22} , or 1 such substituent R^{22} , is optionally present in any of positions 3, 4 and 5 of the phenyl group, and in another embodiment 1 such substituent R^{22} is present in position 4 of the phenyl group. In one embodiment, the said further substituents R^{22}

which are optionally present on the group R^2 , for example 1, 2 or 3 further substituents R^{22} , or 1 or 2 further substituents R^{22} , or 1 further substituent R^{22} , are chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkyl-C(O)-NH-, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)₂-NH-, (C₁-C₄)-alkyl-NH-C(O)- and di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, cyano, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkyl-C(O)-NH-, (C₁-C₄)-alkyl-NH-C(O)- and di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, in another embodiment from halogen, hydroxy, amino, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkylamino and di((C₁-C₄)-alkyl)amino, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyloxy, in another embodiment from halogen and (C₁-C₄)-alkyl, wherein in all these embodiment all alkyl groups independently of each other are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

15

In one embodiment of the invention, R^{23} is (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment (C₂-C₆)-alkyl, in another embodiment (C₂-C₅)-alkyl, in another embodiment (C₃-C₄)-alkyl, which are all optionally substituted as indicated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on the alkyl group representing R^{23} is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. In one embodiment, the optional substituents on an alkyl group representing R^{23} are chosen from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, amino, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-, in another embodiment from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, amino, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-NH- and R^{25} -NH-C(O)-, in another embodiment from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, amino, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-NH-, and R^{25} -NH-C(O)-, in another embodiment from R^{25} -S(O)_m-, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-NH-, and R^{25} -NH-C(O)-, in another embodiment from R^{25} -S(O)_m-, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-NH-, and R^{25} -NH-C(O)-, in another embodiment from R^{25} -S(O)_m-, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-NH-, and R^{25} -NH-C(O)-, in another embodiment from R^{25} -

30

S(O)_m-, R²⁴, R²⁴-C(O)-, and R²⁵-NH-C(O)-, in another embodiment from hydroxy, amino, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, R²⁴, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- and R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-, in another embodiment from hydroxy, amino, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, R²⁴, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)- and R²⁵-C(O)-NH-, in another embodiment from hydroxy, amino, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R²⁴, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)- and R²⁵-C(O)-NH-, in another embodiment from hydroxy, amino, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)- and R²⁵-C(O)-NH-.

10

In one embodiment of the invention, R²³ is an alkyl group as specified above which is substituted by one more, for example by 1, 2, 3 or 4, or by 1, 2 or 3, or by 1 or 2, or by 1, identical or different substituents as specified. In one embodiment, an individual carbon atom in an alkyl group representing R²³ does not carry more than one

15 substituent chosen from hydroxy, R²⁵-S(O)_m-, amino, R²⁴-NH-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH- and residues of rings R²⁴ which are bonded via a ring nitrogen atom, in another embodiment not more than one substituent chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, R²⁴, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH- and residues
20 of rings R²⁴ which are bonded via a ring nitrogen atom. Examples of groups, from any one or more of which R²³ can be chosen in one embodiment of the invention, are alkyl groups substituted by one or more, for example by 1, 2 or 3, or by 1 or 2, or by 1, substituents chosen from hydroxy and R²⁵-O-, including groups such as hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, dihydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, trihydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl which is substituted by a hydroxy substituent and a substituent R²⁵-O-, (C₁-C₆)-alkyl which is substituted by a hydroxy substituent and two identical or different substituents R²⁵-O-, (C₁-C₆)-alkyl which is substituted by two hydroxy substituents and a substituent R²⁵-O-, and (C₁-C₆)-alkyl which is substituted by one or two identical or different substituents R²⁵-O-, for example hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl,
25 2,3-dihydroxypropyl, 2,3-dihydroxybutyl, 2,3,4-trihydroxybutyl, 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl, 2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 2-hydroxy-3-methoxypropyl, 2-hydroxy-3-isopropoxypropyl, 2,3-dimethoxypropyl, 2-
30

- hydroxy-3-(carboxymethoxy)propyl, 2-hydroxy-3-(2-carboxyethoxy)propyl, 2-hydroxy-3-(carboxypropoxy)propyl, 2-hydroxy-3-(4-carboxybutoxy)propyl, 2,3-dihydroxy-4-methoxybutyl. Other examples of groups, from any one or more of which R^{23} can be chosen in one embodiment of the invention, are alkyl groups substituted by one or
- 5 more, for example by 1, 2 or 3, or by 1 or 2, or by 1, substituents chosen from hydroxy and R^{25} -O-, and additionally by one or more, for example by 1 or 2, or by 1, optionally substituted nitrogen substituents chosen from amino, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH- and residues of rings R^{24} which are bonded via a ring nitrogen atom, including groups such (C₁-C₆)-alkyl which is
- 10 substituted by a hydroxy substituent and a said nitrogen substituent, (C₁-C₆)-alkyl which is substituted by two hydroxy substituents and a said nitrogen substituent, (C₁-C₆)-alkyl which is substituted by a hydroxy substituent, a substituent R^{25} -O- and a said nitrogen substituent, and (C₁-C₆)-alkyl which is substituted by a substituent R^{25} -O- and a said nitrogen substituent, for example 3-amino-2-hydroxypropyl, 3-
- 15 methylamino-2-hydroxypropyl, 3-isopropylamino-2-hydroxypropyl, 3-cyclopropylamino-2-hydroxypropyl, 3-dimethylamino-2-hydroxypropyl, 3-(azetidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 2-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-hydroxy-3-(piperidin-1-yl)propyl, 2-hydroxy-3-(morpholin-4-yl)propyl, 3-acetylamino-2-hydroxypropyl, 3-(2-hydroxyacetyl)amino-2-hydroxypropyl, 3-(2-aminoacetyl)amino-2-hydroxypropyl, 3-(2-
- 20 carboxyacetyl)amino-2-hydroxypropyl, 3-(carboxymethylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(2-carboxyethylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(3-carboxypropylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(2-carboxyazetidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(3-carboxyazetidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(2-carboxypyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(3-carboxypyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(2-carboxypiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(3-
- 25 carboxypiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(4-carboxypiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl, 4-amino-2,3-dihydroxybutyl, 4-acetylamino-2,3-dihydroxybutyl, 4-(2-hydroxyacetyl)amino-2,3-dihydroxybutyl, 3-amino-2-methoxypropyl, 3-acetylamino-2-methoxypropyl, 3-(2-hydroxyacetyl)amino-2-methoxypropyl.
- 30 In one embodiment of the invention, R^{24} is a residue of a monocyclic ring, in another embodiment a residue of a bicyclic ring. The residue of a ring representing R^{24} can be carbocyclic or heterocyclic. In one embodiment, the residue of a monocyclic ring

representing R^{24} is carbocyclic, in another embodiment heterocyclic. In one embodiment, the residue of a bicyclic ring representing R^{24} is carbocyclic, in another embodiment heterocyclic. In one embodiment of the invention, the number of ring heteroatoms within R^{24} is 0, 1, 2 or 3, in another embodiment 0, 1 or 2, in another
5 embodiment 0 or 1, in another embodiment 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1, and in another embodiment it is 0. In one embodiment of the invention, the residue of a monocyclic ring representing R^{24} is a tetrazolyl group, for example 1H-tetrazol-5-yl.

- 10 In one embodiment, the ring heteroatoms in R^{24} are chosen from N and O, in another embodiment from O and S, in another embodiment they are N, wherein ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent, as occurs in saturated or partially saturated heterocycles or 5-membered aromatic heterocycles such as pyrrole, for example, or do not carry a hydrogen atom or a substituent, as occurs in aromatic
15 heterocycles such as pyridine, for example, or as is the case when R^{24} is bonded via a ring nitrogen atom. In general, R^{24} can be bonded via any suitable ring carbon atom and ring nitrogen atom. In case R^{24} is bonded to a heteroatom, in one embodiment R^{24} is bonded via a ring carbon atom. In another embodiment, R^{24} is bonded via a ring carbon atom irrespective of the atom to which R^{24} is bonded. In another
20 embodiment, R^{24} is bonded via a ring nitrogen atom. The residue of a ring representing R^{24} can be unsaturated and in this case contain 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1, double bonds within the ring and be aromatic or non-aromatic, or saturated and in this case contain no double bonds within the ring. In one embodiment of the invention, R^{24} is saturated or aromatic, in another embodiment R^{24} is saturated, in
25 another embodiment R^{24} is aromatic. In one embodiment, R^{24} is a residue of a saturated or non-aromatic unsaturated ring. If R^{24} comprises ring nitrogen atoms which can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} , one of such nitrogen atoms or two of such ring nitrogen atoms can carry a substituent R^{26} . In one embodiment, the number of optional substituents R^{27} on ring carbon atoms in R^{24} is 1, 2, 3, 4 or 5, in
30 another embodiment 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. R^{24} can be 4-membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered. In one embodiment, R^{24} is 4-membered to 6-

membered, in another embodiment 5-membered to 6-membered, in another embodiment 4-membered to 5-membered. Among others, the residue of a monocyclic ring representing R^{24} can be a cycloalkyl group, a phenyl group, a residue of an unsaturated, aromatic or non-aromatic heterocyclic group or a residue of a saturated heterocyclic group, and the residue of a bicyclic ring representing R^{24} can be a bicycloalkyl group, a residue of a bicyclic unsaturated, non-aromatic heterocyclic group or a residue of a bicyclic saturated heterocyclic group, which are all optionally substituted as specified with respect to R^{24} . As far as applicable, all explanations given above with respect to such groups apply correspondingly to R^{24} .

Another example of groups which can represent R^{24} , are cycloalkenyl groups such as (C₅-C₇)-cycloalkenyl groups which can be bonded via any ring carbon atom and are optionally substituted as specified with respect to R^{24} . In one embodiment, optional substituents on a cycloalkenyl group representing R^{24} are chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl. In one embodiment, cycloalkenyl groups contain one double bond within the ring which can be present in any position. All explanations given above with respect to cycloalkenyl groups representing R^3 apply correspondingly to cycloalkenyl groups representing R^{24} . Examples of residues of monocyclic rings, from any one or more of which R^{24} can be chosen in one embodiment of the invention, are azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, morpholin-4-yl and piperazin-1-yl, which are all optionally substituted as indicated. In one embodiment, R^{24} is chosen from any one or more of the residues azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl and piperazin-1-yl, in another embodiment the residues azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl and piperazin-1-yl, in another embodiment the residues azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, and piperidin-1-yl, in another embodiment the residues pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl and morpholin-4-yl, in another embodiment the residues pyrrolidin-1-yl and piperidin-1-yl, which are all optionally substituted as indicated.

In one embodiment of the invention, the number w is chosen from 0 and 1, in another embodiment from 1 and 2, in another embodiment it is 0, in another embodiment it is 1. In one embodiment, a (C₃-C₇)-cycloalkyl group present in R^{25} is (C₃-C₆)-cycloalkyl, in another embodiment (C₃-C₅)-cycloalkyl, in another embodiment (C₅-C₇)-cycloalkyl,

- in another embodiment (C₅-C₆)-cycloalkyl. In one embodiment, R²⁵ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, in another embodiment from (C₁-C₆)-alkyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment from (C₁-C₃)-alkyl, in another embodiment from (C₁-C₆)-alkyl, phenyl and Het², in another
- 5 embodiment from (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, in another embodiment from phenyl and Het², in another embodiment from phenyl, in another embodiment from Het², which all are optionally substituted as indicated. In one embodiment, a group Het² representing R²⁵ is a residue of an aromatic 5-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O
- 10 and S, in another embodiment a group Het² representing R²⁵ is chosen from tetrazolyl, for example 1H-tetrazol-5-yl, triazolyl, for example 4H-[1,2,4]-triazolyl including 4H-[1,2,4]-triazol-3-yl, furanyl, thienyl, pyrrolyl and pyridinyl, for example pyridin-4-yl, pyridin-3-yl or pyridin-2-yl, in another embodiment a group Het² representing R²⁵ is chosen from tetrazolyl, for example 1H-tetrazol-5-yl and triazolyl,
- 15 for example 4H-[1,2,4]-triazolyl including 4H-[1,2,4]-triazol-3-yl, wherein all groups Het² representing R²⁵ are optionally substituted on one or more ring carbon atoms as indicated and/or one of the ring nitrogen atoms in the groups Het² can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent.
- 20 In one embodiment, the number of optional substituents on the groups (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- representing R²⁵ is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. In another embodiment, the groups (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- representing R²⁵ are unsubstituted. In one embodiment, the number of optional substituents on ring
- 25 carbon atoms of the groups phenyl and Het² present in R²⁵, is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. In another embodiment, the groups phenyl and Het² present in R²⁵ are unsubstituted. In one embodiment, the substituents in (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- groups representing R²⁵ are chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano,
- 30 hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, in another

embodiment from hydroxy, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, in another embodiment from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, in another embodiment from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, morpholin-4-yl, furyl and pyridyl, in another embodiment from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino and di((C₁-C₄)-alkyl)amino, in another embodiment from hydroxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino and di((C₁-C₄)-alkyl)amino, in another embodiment from hydroxy and amino, in another embodiment from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, in another embodiment from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, in another embodiment from hydroxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, wherein all substituents phenyl, Het² and Het³ are optionally substituted as indicated. In one embodiment, an individual carbon atom in the groups (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- representing R²⁵ does not carry more than one substituent chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, and heterocycles bonded via ring nitrogen atom, in another embodiment not more than one substituent chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino and di((C₁-C₄)-alkyl)amino. In one embodiment, the substituents in the groups phenyl and Het² present in R²⁵ are chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy and (C₁-C₄)-alkyloxy, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl, in another embodiment from halogen and (C₁-C₄)-alkyl, wherein the number w is as

indicated. In one embodiment, a (C₃-C₇)-cycloalkyl group in a substituent on a phenyl or Het² group present in R²⁵ is a (C₃-C₆)-cycloalkyl, in another embodiment (C₃-C₅)-cycloalkyl, in another embodiment (C₃-C₄)-cycloalkyl, in another embodiment it is cyclopropyl.

5

In one embodiment of the invention, the number x is chosen from 0 and 1, in another embodiment it is 0, in another embodiment it is 1. In one embodiment, a (C₃-C₇)-cycloalkyl group present in R²⁶ is (C₃-C₆)-cycloalkyl, in another embodiment (C₃-C₅)-cycloalkyl, in another embodiment (C₅-C₇)-cycloalkyl, in another embodiment (C₅-C₆)-cycloalkyl, in another embodiment it is cyclopropyl. In one embodiment, R²⁶ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment from (C₁-C₃)-alkyl, which all are optionally substituted as indicated. In one embodiment, the number of substituents on the groups (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}- representing R²⁶ is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. In another embodiment, the said groups are unsubstituted. In one embodiment, the substituents in R²⁶ are chosen from hydroxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, in another embodiment from hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl. In one embodiment, an individual carbon atom in the groups (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}- representing R²⁶ does not carry more than one substituent chosen from hydroxy and (C₁-C₄)-alkyloxy.

20

In one embodiment of the invention, R²⁷ is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-C_yH_{2y}-, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}- and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}-, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}- and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}-, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl and hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl. In case the residue of a monocyclic ring representing R²⁴ contains

25

30

any oxo groups as substituents R^{27} , in one embodiment not more than two such oxo substituents are present, and in another embodiment not more than one such oxo substituent is present. In one embodiment, the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2 and 3, in another embodiment from 0, 1 and 2, in another
5 embodiment from 0 and 1, in another embodiment from 1 and 2, and in another embodiment y is 0, and in another embodiment y is 1.

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-O-$
10 and $R^{24}-C(O)-$; and
 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hydroxycarbonyl, $R^{25}-O-C(O)-$, aminocarbonyl, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$ and $R^{25}-C(O)-$; and
 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,
15 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from O and S, wherein one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and
 R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- $C_wH_{2w}-$ and phenyl, wherein the
20 alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, (C_1-C_4) -alkyloxy, amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and wherein all phenyl in R^{25} are
25 optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2; and
 R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- $C_yH_{2y}-$, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- $C_yH_{2y}-$, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- $C_yH_{2y}-$ and aminocarbonyl-
30 $C_yH_{2y}-$, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$; and

- 5 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, aminocarbonyl, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,

- 10 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents

- 15 R^{27} ; and

R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, (C_1-C_4) -alkyloxy, amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het^2 and Het^3 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and

- 20 R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x-} , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl- C_yH_{2y-} , wherein the numbers y are independently of each other
- 25 chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.
- 30

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$; and

- 5 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, aminocarbonyl, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,

- 10 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents

- 15 R^{27} ; and

R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} and phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, (C_1-C_4) -alkyloxy, amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het³, and

20 wherein all phenyl in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x} , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

25 R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl- C_yH_{2y} , wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

30

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$,

R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} -, R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-; and

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, R^{24} -,

5 R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms
10 can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein

15 the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl,

aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het², and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more

20 ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents
25 chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3

30 and 4.

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$; and

- 5 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m-$, hydroxycarbonyl, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,

- 10 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

- 15 R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, cyano, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl and
20 Het^2 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and

- R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x-} , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents
25 chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

- R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- C_yH_{2y-} , (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- C_yH_{2y-} , (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- C_yH_{2y-} and aminocarbonyl-
30 C_yH_{2y-} , wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$; and

- 5 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hydroxycarbonyl, $R^{25}-O-C(O)-$, aminocarbonyl, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; and
- 10 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally
- 15 substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and
 R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} , phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, cyano,
- 20 hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het^2 and Het^3 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} , hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein
- 25 the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and
 R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x} , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C_1-C_4) -alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, and
- 30 wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- C_yH_{2y} -, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- C_yH_{2y} - and aminocarbonyl- C_yH_{2y} -, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

- 5 In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - and $R^{24}-C(O)$ -; and
- 10 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m$ -, R^{24} , $R^{24}-NH$ -, $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-NH$ -, $R^{25}-N(R^{25})$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -; and
- 15 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and
- 20 R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} -, phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m$ -, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, (C_1-C_4) -alkyloxy, cyano, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het^2 and Het^3 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are
- 25 optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} -, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and
- 30 R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x} -, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- C_yH_{2y} -, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl- C_yH_{2y} -, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

5 In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - and $R^{24}-C(O)$ -; and

10 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m$ -, R^{24} , $R^{24}-NH$ -, $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-NH$ -, $R^{25}-N(R^{25})$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring
15 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

20 R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} -, phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m$ -, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, (C_1-C_4) -alkyloxy, aminosulfonyl, cyano, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl and phenyl, and wherein all phenyl in R^{25} are optionally
25 substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x} - and, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different
30 substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- C_yH_{2y} -, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl- C_yH_{2y} -, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

5 In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - and $R^{24}-C(O)$ -; and

10 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from $R^{25}-S(O)_m$ -, R^{24} , $R^{24}-C(O)$ -, $R^{24}-NH$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-NH$ -, $R^{25}-N(R^{25})$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -; and

15 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

20 R^{25} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} -, phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C_1-C_4) -alkyloxy, C_1-C_4 -alkyl- $S(O)_m$ -, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, cyano, phenyl and Het^2 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2; and

25 R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x} -, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C_1-C_4) -alkyloxy and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

30 R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl- C_yH_{2y} -, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$; and

- 5 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{24}-NH-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,

- 10 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents

- 15 R^{27} ; and

R^{25} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} - and phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C_1-C_4) -alkyloxy, C_1-C_4 -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, cyano, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -

- 20 alkyl)aminosulfonyl and phenyl, and wherein all phenyl in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} -, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and

- 25 R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x} -, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C_1-C_4) -alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl- C_yH_{2y} -, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

30

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$,

R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} -, R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-; and

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, amino, aminocarbonyl, R^{24} -, R^{24} -NH-,

5 R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms
10 can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein

15 the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or
20 different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents

25 chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino,

30 cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} -, R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} -, R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-; and

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, amino, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-; and

- 5 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

- R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- and phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het³, and wherein all phenyl in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2; and

- 20 R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

- 25 R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

- In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-; and

- 30 R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonyl,

R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,

monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring

- 5 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

- 10 R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl,

aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and

- 15 Het², and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, wherein the alkyl and

- 20 cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano,

hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-,

- 25 wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

In one embodiment of the invention R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-

- 30 S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-; and

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, R^{24} , R^{24} -C(O)-,

R^{25} -O-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-; and

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ; and

R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het², and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more

ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2; and

R^{28} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2; and

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4.

In one embodiment of the invention, R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q}-, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q}-, and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q}- and (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-

alkylsulfonyl, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl, wherein phenyl is optionally substituted as indicated and q is defined as indicated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a phenyl group present in R³¹, independently of any other group, is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1, and in another embodiment a phenyl group presenting R³¹ is unsubstituted. In one embodiment, the optional substituents on a phenyl group present in R³¹ are, independently of any other phenyl group present in R³¹, chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyloxy, in another embodiment from halogen and (C₁-C₄)-alkyl. In one embodiment, the number q is chosen from 1 and 2, in another embodiment it is 1, wherein all numbers q are independent of each other.

In one embodiment of the invention, R³² is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r} and Het²-C_rH_{2r}, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r} and Het²-C_rH_{2r}, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r} and Het²-C_rH_{2r}, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano

and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-,

5 in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, phenyl-

10 C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, hydroxycarbonyl and R³⁴-O-C(O)-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy and (C₁-C₄)-alkyloxy, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyloxy, wherein in all these embodiment the phenyl and Het² are optionally

15 substituted as indicated and the number r is defined as indicated.

In one embodiment, the optional substituents R³² on an aromatic group representing R³, for example a phenyl group, are chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in

20 another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl,

25 hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in

30

another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy and (C₁-C₄)-alkyloxy, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyloxy, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein in all these embodiment the phenyl and Het² are optionally substituted as indicated and the number r is defined as indicated.

In one embodiment, the optional substituents R³² on a saturated group representing R³, for example a pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl group, are chosen from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m- and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, in another embodiment

from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and oxo, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and oxo, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl and hydroxy, in another embodiment from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, in another embodiment from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R³⁴-O-C(O)-, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein in all these embodiment the phenyl and Het² are optionally substituted as indicated and the number r is defined as indicated.

In case the residue of a monocyclic or bicyclic ring representing R³ contains any oxo groups as substituents R³², in one embodiment not more than two such oxo substituents are present, and in another embodiment not more than one such oxo substituent is present. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a phenyl group or group Het² present in R³², independently of any other group, is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1, and in another embodiment a phenyl group or group Het² present in R³² is unsubstituted. In one embodiment, the optional substituents on a phenyl group or group Het² present in R³², independently of any other group, are chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, in another embodiment from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyloxy, in another embodiment from halogen and (C₁-C₄)-alkyl. In one embodiment, the number r is chosen from 0, 1 and 2, in another embodiment from 0 and 1, in another embodiment from 1, 2 and 3, in another embodiment from 1 and 2, in another embodiment it is 0, in another embodiment it is 1, wherein all numbers r are independent of each other.

In one embodiment of the invention, R^{33} and R^{34} are independently of each other chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_sH_{2s}-, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_tH_{2t}-, in another embodiment from (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment from (C₁-C₃)-alkyl. In one embodiment, the number s is chosen from 0
5 and 1, in another embodiment it is 0, in another embodiment it is 1 or 2, in another embodiment it is 1. In one embodiment, the number t is 1.

In one embodiment of the invention, the ring heteroatoms in Het¹ are chosen from N and O, in another embodiment from O and S, in another embodiment they are O
10 atoms. In one embodiment, the number of ring heteroatoms in Het¹ is 1. In one embodiment, two ring oxygen atoms in Het¹ are not present in adjacent ring positions, in another embodiment two ring heteroatoms chosen from O and S are not present in adjacent ring positions, in another embodiment two ring heteroatoms are not present in adjacent ring positions. Ring nitrogen atoms in Het¹ carry a hydrogen
15 atom or a substituent as specified. In one embodiment, optional substituents on ring nitrogen atoms in Het¹ are chosen from (C₁-C₄)-alkyl, and optional substituents on ring carbon atoms in Het¹ are chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment optional substituents on ring nitrogen atoms and ring carbon atoms in Het¹ are chosen from (C₁-C₄)-alkyl. In one embodiment, the number of optional
20 substituents on Het¹ is 1, 2, 3, 4 or 5, in another embodiment 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. Het¹ can be bonded via any suitable ring-carbon atom. In one embodiment, Het¹ is bonded via a ring carbon atom which is not adjacent to a ring heteroatom. Het¹ can be 4-
25 membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered. In one embodiment, Het¹ is 4-membered or 5-membered, in another embodiment 5-membered to 7-membered, in another embodiment 5-membered or 6-membered, in another embodiment 4-membered. Examples of Het¹, from any one or more of which Het¹ is chosen in one embodiment, are oxetanyl including oxetan-2-yl and oxetan-3-yl, tetrahydrofuranyl including tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyranyl including
30 tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl and tetrahydropyran-4-yl, oxepanyl including oxepan-2-yl, oxepan-3-yl and oxepan-4-yl, [1,3]dioxolanyl including [1,3]dioxolan-2-yl and [1,3]dioxolan-4-yl, [1,4]dioxanyl including [1,4]dioxan-2-yl,

thietanyl including thietan-2-yl and thietan-3-yl, tetrahydrothiophenyl including tetrahydrothiophen-2-yl and tetrahydrothiophen-3-yl, tetrahydrothiopyranyl including tetrahydrothiopyran-2-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl and tetrahydrothiopyran-4-yl, [1,4]dithianyl including [1,4]dithian-2-yl, azetidinyI including azetidin-2-yl and azetidin-3-yl, pyrrolidinyl including pyrrolidinyl-2-yl and pyrrolidinyl-3-yl, piperidinyl including piperidinyl-2-yl, piperidinyl-3-yl and piperidinyl-4-yl, azepanyl including azepan-2-yl, azepan-3-yl and azepan-4-yl, oxazolidinyl including oxazolidin-2-yl, oxazolidin-4-yl and oxazolidin-5-yl, thiazolidinyl including thiazolidin-2-yl, thiazolidin-4-yl and thiazolidin-5-yl, morpholinyl including morpholin-2-yl and morpholin-3-yl, thiomorpholinyl including thiomorpholin-2-yl and thiomorpholin-3-yl, which all are optionally substituted as specified with respect to Het¹.

In one embodiment of the invention, the ring heteroatoms in Het² are chosen from N and S, in another embodiment from N and O, in another embodiment they are N atoms, in another embodiment they are S atoms. In one embodiment, the number of ring heteroatoms in Het² is 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment it is 1. Het² can be bonded via any suitable ring carbon atom. In one embodiment, Het² is 5-membered, in another embodiment 6-membered. Examples of Het², from any one or more of which Het² is chosen in one embodiment, are thiophenyl including thiophen-2-yl and thiophen-3-yl, thiazolyl including thiazol-2-yl, thiazol-4-yl and thiazol-5-yl, triazolyl such as [1,2,4]triazolyl including 4-H-[1,2,4]triazol-3-yl, tetrazolyl including 1H-tetrazol-5-yl, pyridinyl including pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, pyrimidinyl including pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl and pyrimidin-5-yl, which all are optionally substituted as specified with respect to Het². In another embodiment, Het² is chosen from thiophenyl including thiophen-2-yl and thiophen-3-yl, thiazolyl including thiazol-2-yl, thiazol-4-yl and thiazol-5-yl, tetrazolyl including 1H-tetrazol-5-yl, pyridinyl including pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, pyrimidinyl including pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl and pyrimidin-5-yl, in another embodiment from thiophenyl including thiophen-2-yl and thiophen-3-yl, thiazolyl including thiazol-2-yl, thiazol-4-yl and thiazol-5-yl, pyridinyl including pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, pyrimidinyl including pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl and pyrimidin-5-yl, which all are optionally substituted as specified with respect to Het². In

another embodiment, Het² is thiazolyl including thiazol-2-yl, thiazol-4-yl and thiazol-5-yl, which all are optionally substituted as specified with respect to Het².

In one embodiment of the invention, the ring heteroatoms in Het³ are chosen from N and O, in another embodiment from O and S, in another embodiment they are N atoms. In one embodiment, the number of ring heteroatoms in Het³ is 1. In one embodiment, two ring oxygen atoms in Het³ are not present in adjacent ring positions, in another embodiment two ring heteroatoms chosen from O and S are not present in adjacent ring positions, in another embodiment two ring heteroatoms are not present in adjacent ring positions. Ring nitrogen atoms in Het³ carry a hydrogen atom or a substituent as specified, unless the respective nitrogen atom is the ring atom via which Het³ is bonded. In one embodiment, optional substituents on ring nitrogen atoms in Het³ are chosen from (C₁-C₄)-alkyl, and optional substituents on ring carbon atoms in Het³ are chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment optional substituents on ring nitrogen atoms and ring carbon atoms in Het³ are chosen from (C₁-C₄)-alkyl. In one embodiment, the number of optional substituents on Het³ is 1, 2, 3, 4 or 5, in another embodiment 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. Het³ can be bonded via any suitable ring carbon atom and ring nitrogen atom. In one embodiment, Het³ is bonded via a ring nitrogen atom. In another embodiment, Het³ is bonded via a ring carbon atom. In one embodiment, a group Het³ which is bonded via a ring carbon atom, is bonded via a ring carbon atom which is not adjacent to a ring heteroatom. Het³ can be 4-membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered. In one embodiment, Het³ is 4-membered or 5-membered, in another embodiment 5-membered to 7-membered, in another embodiment 5-membered or 6-membered, in another embodiment 4-membered, in another embodiment 5-membered, in another embodiment 6-membered. Examples of Het³, from any one or more of which Het³ is chosen in one embodiment, are oxetanyl including oxetan-2-yl and oxetan-3-yl, tetrahydrofuranyl including tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyranyl including tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl and tetrahydropyran-4-yl, oxepanyl including oxepan-2-yl, oxepan-3-yl and oxepan-4-yl, [1,3]dioxolanyl including [1,3]dioxolan-2-yl and [1,3]dioxolan-4-yl, [1,4]dioxanyl

including [1,4]dioxan-2-yl, thietanyl including thietan-2-yl and thietan-3-yl, tetrahydrothiophenyl including tetrahydrothiophen-2-yl and tetrahydrothiophen-3-yl, tetrahydrothiopyranyl including tetrahydrothiopyran-2-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl and tetrahydrothiopyran-4-yl, [1,4]dithianyl including [1,4]dithian-2-yl, azetidinyI including
5 azetidin-1-yl, azetidin-2-yl and azetidin-3-yl, pyrrolidinyI including pyrrolidin-1-yl, pyrrolidinyI-2-yl and pyrrolidinyI-3-yl, piperidinyI including piperidin-1-yl, piperidinyI-2-yl, piperidinyI-3-yl and piperidinyI-4-yl, azepanyl including azepan-1-yl, azepan-2-yl, azepan-3-yl and azepan-4-yl, oxazolidinyI including oxazolidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, oxazolidin-4-yl and oxazolidin-5-yl, thiazolidinyI including thiazolidin-2-yl, thiazolidin-
10 3-yl, thiazolidin-4-yl and thiazolidin-5-yl, morpholinyl including morpholin-2-yl, morpholin-3-yl and morpholin-4-yl, thiomorpholinyl including thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl and thiomorpholin-4-yl, which all are optionally substituted as specified with respect to Het³.

15 A subject of the invention are all compounds of the formula I wherein any one or more structural elements such as groups, substituents and numbers are defined as in any of the specified embodiments or definitions of the elements or have any one or more of the specific meanings which are mentioned herein as examples of elements, wherein all combinations of one or more specified embodiments and/or definitions
20 and/or specific meanings of the elements are a subject of the present invention. Also with respect to all such compounds of the formula I, all their stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them, are a subject of the present invention.

25 Likewise, also with respect to all specific compounds disclosed herein, such as the example compounds which represent embodiments of the invention wherein the various groups and numbers in the general definition of the compounds of the formula I have the specific meanings present in the respective specific compound, it
30 applies that they are a subject of the present invention in any of their stereoisomeric forms and or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and in the form of their physiologically acceptable salts, and in the form of the physiologically acceptable

solvates of any of them. Irrespective thereof whether a specific compound is disclosed herein as a free compound and/or as a specific salt, it is a subject of the invention both in the form of the free compound and in the form of all its physiologically acceptable salts, and if a specific salt is disclosed, additionally in the form of this specific salt, and in the form of the physiologically acceptable solvates of any of them. Thus, a subject of the invention also is a compound of the formula I which is chosen from any one or more of the specific compounds of the formula I disclosed herein, including the example compounds specified below, and the physiologically acceptable salts thereof, and the physiologically acceptable solvates of any of them, wherein the compound of the formula I is a subject of the invention in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, if applicable. As an example mentioned is a compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, which is chosen from

2-(3-fluoro-phenyl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,
3-(5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-phenol,
2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-5-[1,4]oxazepan-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,
2-(2-chloro-pyridin-4-yl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,
5-cyclohexylmethyl-7-propoxy-2-m-tolyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,
5-(1-phenyl-ethyl)-7-propoxy-2-m-tolyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,
3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-propane-1,2-diol,
1-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-3-diethylamino-propan-2-ol,
1-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-3-morpholin-4-yl-propan-2-ol,
1-hydroxy-cyclopropanecarboxylic acid (3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-2-hydroxy-propyl)-amide,
N-(3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-2-hydroxy-propyl)-acetamide,

- 4-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-butyric acid,
(2-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetylamino)-acetic acid,
5 3-(3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-2-hydroxy-propylamino)-propionic acid,
(S)-1-(2-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
1-(5-tert-butyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-propan-2-ol, and
10 4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2-fluoro-phenol.

- An example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, and which are a subject of the invention, are compounds of the formula I, wherein
15 A is $-CR^6R^7$;
 R^1 is chosen from (C_1-C_6) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_uH_{2u} -, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;
20 R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by
25 identical or different substituents R^{22} ;
 R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur
30 atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R^{21} is (C₁-C₄)-alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -C(O), R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, amino, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O- and R^{25} -C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from O and S, wherein one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- and phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and wherein all phenyl in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r

are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

- 5 Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic

- 10 heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl; m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

- 15 Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered

- 20 monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

- 25 R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is
- 30 optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³²;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R^{21} is (C₁-C₄)-alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-

5 alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, amino, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -NH-,

10 R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,

monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring

heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms

15 can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein

20 the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino,

(C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, aminosulfonyl,

(C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and

wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring

25 carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-

alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein

the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents

30 chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R²⁷ is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R³¹ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R³² is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl; m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring

heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an

aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring

5 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

10 R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R^{21} is (C₁-C₄)-alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-,

15 R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, amino, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-,

20 R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can

25 carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- and phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different

30 substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het³, and

wherein all phenyl in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl; m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein A is -CR⁶R⁷-;

R^1 is chosen from (C_1-C_6) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_uH_{2u-} , wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring

- 5 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

- R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,
10 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different
15 substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C_1-C_4) -alkyl or together are (C_2-C_8) -alkanediyl;

R^{21} is (C_1-C_4) -alkyl;

- R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -
20 alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$;

- R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m-$, hydroxycarbonyl, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} ,
25 $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

- R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms
30 can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally

substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkyl-S(O) $_m$ -, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, cyano, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het^2 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x-} , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -

alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- C_yH_{2y-} , (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- C_yH_{2y-} , (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- C_yH_{2y-} and aminocarbonyl- C_yH_{2y-} , wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and phenyl- C_qH_{2q-} , wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy- (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, (C_1-C_4) -alkyl-S(O) $_m$ -, amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, (C_1-C_4) -alkylcarbonylamino, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, cyano, phenyl- C_rH_{2r-} and Het^2 - C_rH_{2r-} , wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het^2 are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano;

Het^2 is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms

chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;
m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

- 5 Another such example are compounds of the formula I, wherein
A is -CR⁶R⁷-;
R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;
R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered
10 monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;
15 R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is
20 optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³²;
R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;
R²¹ is (C₁-C₄)-alkyl;
25 R²² is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- and R²⁴-C(O)-;
R²³ is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different
30 substituents chosen from hydroxy, R²⁵-S(O)_m-, hydroxycarbonyl, R²⁵-O-C(O)-, R²⁴, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- and R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} , phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkyl-S(O)_m, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, cyano, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het², and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} , hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x} , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- C_yH_{2y} , (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- C_yH_{2y} , (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- C_yH_{2y} and aminocarbonyl- C_yH_{2y} , wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and phenyl- C_qH_{2q} , wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy- (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, (C_1-C_4) -alkyl-S(O)_m, amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, (C_1-C_4) -alkylcarbonylamino, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, cyano, phenyl- C_rH_{2r} and Het²- C_rH_{2r} , wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or

different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms
 5 chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

10 A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring
 15 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,
 20 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different
 25 substituents R³²;

R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R²¹ is (C₁-C₄)-alkyl;

R²² is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-,
 30 R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- and R²⁴-C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, amino, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and

5 R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl; m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur

atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-

5 C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R^{21} is (C₁-C₄)-alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and

10 R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

15 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally

20 substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)-alkyloxy, cyano, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each

25

30 other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is -CR⁶R⁷-;

R^1 is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring

heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

- 5 R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is
10 optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C_1-C_4) -alkyl or together are (C_2-C_8) -alkanediyl;

R^{21} is (C_1-C_4) -alkyl;

- 15 R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$;

- R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different
20 substituents chosen from hydroxy, $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

- R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring
25 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

- 30 R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w} , phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino,

(C₁-C₄)-alkyloxy, aminosulfonyl, cyano, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl and phenyl, and wherein all phenyl in R²⁵ are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and

5 wherein w is chosen from 0, 1 and 2;

R²⁶ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, and, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

10 R²⁷ is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R³¹ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

15 R³² is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and

20 Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms

25 chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

30 A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³²;

R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R²¹ is (C₁-C₄)-alkyl;

R²² is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- and

R²⁴-C(O)-;

R²³ is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R²⁵-S(O)_m-, R²⁴, R²⁴-C(O)-, R²⁴-NH-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- and R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-;

R²⁴ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²⁶ and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²⁷;

- R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, cyano, phenyl and Het², and
- 5 wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2;
- R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-
- 10 alkyloxy and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;
- R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;
- R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;
- 15 R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and
- 20 Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;
- Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms
- 25 chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;
- m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

- 30 A is -CR⁶R⁷-;

R^1 is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R^{21} is (C₁-C₄)-alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and

R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{24} -NH-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w} and phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl and phenyl, and wherein all phenyl in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano and aminocarbonyl-C_yH_{2y}, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r} and Het²-C_rH_{2r}, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent; m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is -CR⁶R⁷-;

R^1 is chosen from (C_1-C_6) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_uH_{2u-} , wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring

5 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,
10 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different
15 substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C_1-C_4) -alkyl or together are (C_2-C_8) -alkanediyl;

R^{21} is (C_1-C_4) -alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -
20 alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$;

R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from $R^{25}-S(O)_m-$, amino, aminocarbonyl, R^{24} , $R^{24}-NH-$,
25 $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms
30 can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally

substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen

from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl; m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

5 Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

10 R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

15 R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is
20 optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³²;

R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R²¹ is (C₁-C₄)-alkyl;

25 R²² are chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- and R²⁴-C(O)-;

30 R²³ is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen R²⁵-S(O)_m-, amino, aminocarbonyl, R²⁴, R²⁴-NH-, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- and R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}- and phenyl, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het³, and wherein all phenyl in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2; R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyloxy, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the number y is chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms

chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen

5 from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

10 A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring

15 heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³²;

20 R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R²¹ is (C₁-C₄)-alkyl;

R²² is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- and R²⁴-C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

- 5 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

- R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, 15 aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het², and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the 20 numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

- 25 R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4; R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

- 30 R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-

C_4)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl- C_rH_{2r-} and $Het^2-C_rH_{2r-}$, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het^2 are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano;

Het^2 is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C_1-C_4) -alkyl substituent;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is $-CR^6R^7-$;

R^1 is chosen from (C_1-C_6) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_uH_{2u-} , wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C_1-C_4) -alkyl or together are (C_2-C_8) -alkanediyl;

R^{21} is (C_1-C_4) -alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ and $R^{24}-C(O)-$;

5 R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from $R^{25}-S(O)_m-$, hydroxycarbonyl, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ and $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered,

10 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

15 R^{25} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , phenyl and Het^2 , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, cyano, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl and
20 Het^2 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x-} , wherein the alkyl and
25 cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C_1-C_4) -alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- C_yH_{2y-} , (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- C_yH_{2y-} and aminocarbonyl- C_yH_{2y-} ,
30 wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;
 R^{31} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and phenyl- C_qH_{2q-} , wherein q is chosen from 1 and 2;

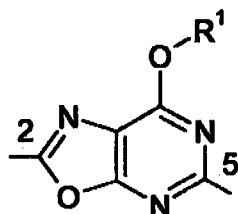
R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other.

With respect to all these examples of compounds defined above, it applies that all other structural elements are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any embodiment specified herein, or have any one or more of the specific meanings mentioned herein as examples of the structural elements, and that the compounds are a subject of the invention in any of their stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and in the form of the physiologically acceptable salts thereof, and in the form of the physiologically acceptable solvates of any of them.

Another such example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, and which are a subject of the invention, are the compounds of the formulae Ia-1 to Ia-6, Ib-1 to Ib-18, Ic-1 to Ic-18, Id-1 to Id-18, Ie-1 to Ie-18, If-1 to If-18, Ig-1 to Ig-18, Ih-1 to Ih-18, Ik-1 to Ik-18, Im-1 to Im-18, In-1 to In-18, Ip-1 to Ip-18, Iq-1 to Iq-18, Ir-1 to Ir-18, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them, which are defined in the following and in which "oxapyr" represents the group of the formula



wherein the line starting at the 2-position of the oxazolopyrimidine ring represents the free bond via which the oxazolopyrimidine ring is bonded to the phenyl, furan-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, thiophen-2-yl or pyrimidin-5-yl group representing R^2 in formula I and the line starting at the 5-position of the oxazolopyrimidine ring represents the free bond via which the oxazolopyrimidine ring is bonded to the group A in formula I or the CH_2 group representing A:

10

- 1a-1 phenyl-oxapyr- CH_2-R^3
- 1a-2 furan-2-yl-oxapyr- CH_2-R^3
- 1a-3 pyridin-3-yl-oxapyr- CH_2-R^3
- 1a-4 pyridinyl-4-yl-oxapyr- CH_2-R^3
- 15 1a-5 thiophen-2-yl-oxapyr- CH_2-R^3
- 1a-6 pyrimidin-5-yl-oxapyr- CH_2-R^3

20

- 1b-1 R^2 -oxapyr- CH_2 -phenyl
- 1b-2 R^2 -oxapyr- CH_2 -morpholin-4-yl
- 1b-3 R^2 -oxapyr- CH_2 -piperidin-1-yl
- 1b-4 R^2 -oxapyr- CH_2 -[1,4]oxazepan-4-yl
- 1b-5 R^2 -oxapyr- CH_2 -[1,2,3]triazol-1-yl
- 1b-6 R^2 -oxapyr- CH_2 -[1,2,4]triazol-1-yl
- 1b-7 R^2 -oxapyr- CH_2 -thiomorpholin-4-yl
- 25 1b-8 R^2 -oxapyr- CH_2 -imidazol-1-yl
- 1b-9 R^2 -oxapyr- CH_2 -2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
- 1b-10 R^2 -oxapyr- CH_2 -azetidin-1-yl
- 1b-11 R^2 -oxapyr- CH_2 -imidazolidin-1-yl

- lb-12 R²-oxapyr-CH₂-piperazin-1-yl
lb-13 R²-oxapyr-CH₂-pyrazol-1-yl
lb-14 R²-oxapyr-CH₂-thiazolidin-3-yl
lb-15 R²-oxapyr-CH₂-pyrrolidin-1-yl
5 lb-16 R²-oxapyr-CH₂-pyridin-2-yl
lb-17 R²-oxapyr-CH₂-pyridin-3-yl
lb-18 R²-oxapyr-CH₂-pyridin-4-yl
- lc-1 phenyl-oxapyr-A-phenyl
10 lc-2 phenyl-oxapyr-A-morpholin-4-yl
lc-3 phenyl-oxapyr-A-piperidin-1-yl
lc-4 phenyl-oxapyr-A-[1,4]oxazepan-4-yl
lc-5 phenyl-oxapyr-A-[1,2,3]triazol-1-yl
lc-6 phenyl-oxapyr-A-[1,2,4]triazol-1-yl
15 lc-7 phenyl-oxapyr-A-thiomorpholin-4-yl
lc-8 phenyl-oxapyr-A-imidazol-1-yl
lc-9 phenyl-oxapyr-A-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
lc-10 phenyl-oxapyr-A-azetidin-1-yl
lc-11 phenyl-oxapyr-A-imidazolidin-1-yl
20 lc-12 phenyl-oxapyr-A-piperazin-1-yl
lc-13 phenyl-oxapyr-A-pyrazol-1-yl
lc-14 phenyl-oxapyr-A-thiazolidin-3-yl
lc-15 phenyl-oxapyr-A-pyrrolidin-1-yl
lc-16 phenyl-oxapyr-A-pyridin-2-yl
25 lc-17 phenyl-oxapyr-A-pyridin-3-yl
lc-18 phenyl-oxapyr-A-pyridin-4-yl
- ld-1 furan-2-yl-oxapyr-A-phenyl
ld-2 furan-2-yl-oxapyr-A-morpholin-4-yl
30 ld-3 furan-2-yl-oxapyr-A-piperidin-1-yl
ld-4 furan-2-yl-oxapyr-A-[1,4]oxazepan-4-yl
ld-5 furan-2-yl-oxapyr-A-[1,2,3]triazol-1-yl

- ld-6 furan-2-yl-oxapyr-A-[1,2,4]triazol-1-yl
ld-7 furan-2-yl-oxapyr-A-thiomorpholin-4-yl
ld-8 furan-2-yl-oxapyr-A-imidazol-1-yl
ld-9 furan-2-yl-oxapyr-A-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
5 ld-10 furan-2-yl-oxapyr-A-azetidin-1-yl
ld-11 furan-2-yl-oxapyr-A-imidazolidin-1-yl
ld-12 furan-2-yl-oxapyr-A-piperazin-1-yl
ld-13 furan-2-yl-oxapyr-A-pyrazol-1-yl
ld-14 furan-2-yl-oxapyr-A-thiazolidin-3-yl
10 ld-15 furan-2-yl-oxapyr-A-pyrrolidin-1-yl
ld-16 furan-2-yl-oxapyr-A-pyridin-2-yl
ld-17 furan-2-yl-oxapyr-A-pyridin-3-yl
ld-18 furan-2-yl-oxapyr-A-pyridin-4-yl
- 15 le-1 pyridin-3-yl-oxapyr-A-phenyl
le-2 pyridin-3-yl-oxapyr-A-morpholin-4-yl
le-3 pyridin-3-yl-oxapyr-A-piperidin-1-yl
le-4 pyridin-3-yl-oxapyr-A-[1,4]oxazepan-4-yl
le-5 pyridin-3-yl-oxapyr-A-[1,2,3]triazol-1-yl
20 le-6 pyridin-3-yl-oxapyr-A-[1,2,4]triazol-1-yl
le-7 pyridin-3-yl-oxapyr-A-thiomorpholin-4-yl
le-8 pyridin-3-yl-oxapyr-A-imidazol-1-yl
le-9 pyridin-3-yl-oxapyr-A-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
le-10 pyridin-3-yl-oxapyr-A-azetidin-1-yl
25 le-11 pyridin-3-yl-oxapyr-A-imidazolidin-1-yl
le-12 pyridin-3-yl-oxapyr-A-piperazin-1-yl
le-13 pyridin-3-yl-oxapyr-A-pyrazol-1-yl
le-14 pyridin-3-yl-oxapyr-A-thiazolidin-3-yl
le-15 pyridin-3-yl-oxapyr-A-pyrrolidin-1-yl
30 le-16 pyridin-3-yl-oxapyr-A-pyridin-2-yl
le-17 pyridin-3-yl-oxapyr-A-pyridin-3-yl
le-18 pyridin-3-yl-oxapyr-A-pyridin-4-yl

- If-1 pyridin-4-yl-oxapyr-A-phenyl
If-2 pyridin-4-yl-oxapyr-A-morpholin-4-yl
If-3 pyridin-4-yl-oxapyr-A-piperidin-1-yl
5 If-4 pyridin-4-yl-oxapyr-A-[1,4]oxazepan-4-yl
If-5 pyridin-4-yl-oxapyr-A-[1,2,3]triazol-1-yl
If-6 pyridin-4-yl-oxapyr-A-[1,2,4]triazol-1-yl
If-7 pyridin-4-yl-oxapyr-A-thiomorpholin-4-yl
If-8 pyridin-4-yl-oxapyr-A-imidazol-1-yl
10 If-9 pyridin-4-yl-oxapyr-A-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
If-10 pyridin-4-yl-oxapyr-A-azetidin-1-yl
If-11 pyridin-4-yl-oxapyr-A-imidazolidin-1-yl
If-12 pyridin-4-yl-oxapyr-A-piperazin-1-yl
If-13 pyridin-4-yl-oxapyr-A-pyrazol-1-yl
15 If-14 pyridin-4-yl-oxapyr-A-thiazolidin-3-yl
If-15 pyridin-4-yl-oxapyr-A-pyrrolidin-1-yl
If-16 pyridin-4-yl-oxapyr-A-pyridin-2-yl
If-17 pyridin-4-yl-oxapyr-A-pyridin-3-yl
If-18 pyridin-4-yl-oxapyr-A-pyridin-4-yl
20
Ig-1 thiophen-2-yl-oxapyr-A-phenyl
Ig-2 thiophen-2-yl-oxapyr-A-morpholin-4-yl
Ig-3 thiophen-2-yl-oxapyr-A-piperidin-1-yl
Ig-4 thiophen-2-yl-oxapyr-A-[1,4]oxazepan-4-yl
25 Ig-5 thiophen-2-yl-oxapyr-A-[1,2,3]triazol-1-yl
Ig-6 thiophen-2-yl-oxapyr-A-[1,2,4]triazol-1-yl
Ig-7 thiophen-2-yl-oxapyr-A-thiomorpholin-4-yl
Ig-8 thiophen-2-yl-oxapyr-A-imidazol-1-yl
Ig-9 thiophen-2-yl-oxapyr-A-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
30 Ig-10 thiophen-2-yl-oxapyr-A-azetidin-1-yl
Ig-11 thiophen-2-yl-oxapyr-A-imidazolidin-1-yl
Ig-12 thiophen-2-yl-oxapyr-A-piperazin-1-yl

- lg-13 thiophen-2-yl-oxapyr-A-pyrazol-1-yl
lg-14 thiophen-2-yl-oxapyr-A-thiazolidin-3-yl
lg-15 thiophen-2-yl-oxapyr-A-pyrrolidin-1-yl
lg-16 thiophen-2-yl-oxapyr-A-pyridin-2-yl
5 lg-17 thiophen-2-yl-oxapyr-A-pyridin-3-yl
lg-18 thiophen-2-yl-oxapyr-A-pyridin-4-yl
- lh-1 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-phenyl
lh-2 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-morpholin-4-yl
10 lh-3 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-piperidin-1-yl
lh-4 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-[1,4]oxazepan-4-yl
lh-5 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-[1,2,3]triazol-1-yl
lh-6 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-[1,2,4]triazol-1-yl
lh-7 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-thiomorpholin-4-yl
15 lh-8 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-imidazol-1-yl
lh-9 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
lh-10 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-azetidin-1-yl
lh-11 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-imidazolidin-1-yl
lh-12 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-piperazin-1-yl
20 lh-13 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-pyrazol-1-yl
lh-14 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-thiazolidin-3-yl
lh-15 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-pyrrolidin-1-yl
lh-16 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-pyridin-2-yl
lh-17 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-pyridin-3-yl
25 lh-18 pyrimidin-5-yl-oxapyr-A-pyridin-4-yl
- lk-1 phenyl-oxapyr-CH₂-phenyl
lk-2 phenyl-oxapyr-CH₂-morpholin-4-yl
lk-3 phenyl-oxapyr-CH₂-piperidin-1-yl
30 lk-4 phenyl-oxapyr-CH₂-[1,4]oxazepan-4-yl
lk-5 phenyl-oxapyr-CH₂-[1,2,3]triazol-1-yl
lk-6 phenyl-oxapyr-CH₂-[1,2,4]triazol-1-yl

- lk-7 phenyl-oxapyr-CH₂-thiomorpholin-4-yl
lk-8 phenyl-oxapyr-CH₂-imidazol-1-yl
lk-9 phenyl-oxapyr-CH₂-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
lk-10 phenyl-oxapyr-CH₂-azetidin-1-yl
5 lk-11 phenyl-oxapyr-CH₂-imidazolidin-1-yl
lk-12 phenyl-oxapyr-CH₂-piperazin-1-yl
lk-13 phenyl-oxapyr-CH₂-pyrazol-1-yl
lk-14 phenyl-oxapyr-CH₂-thiazolidin-3-yl
lk-15 phenyl-oxapyr-CH₂-pyrrolidin-1-yl
10 lk-16 phenyl-oxapyr-CH₂-pyridin-2-yl
lk-17 phenyl-oxapyr-CH₂-pyridin-3-yl
lk-18 phenyl-oxapyr-CH₂-pyridin-4-yl
- lm-1 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-phenyl
15 lm-2 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-morpholin-4-yl
lm-3 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-piperidin-1-yl
lm-4 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-[1,4]oxazepan-4-yl
lm-5 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-[1,2,3]triazol-1-yl
lm-6 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-[1,2,4]triazol-1-yl
20 lm-7 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-thiomorpholin-4-yl
lm-8 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-imidazol-1-yl
lm-9 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
lm-10 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-azetidin-1-yl
lm-11 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-imidazolidin-1-yl
25 lm-12 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-piperazin-1-yl
lm-13 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-pyrazol-1-yl
lm-14 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-thiazolidin-3-yl
lm-15 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-pyrrolidin-1-yl
lm-16 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-2-yl
30 lm-17 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-3-yl
lm-18 furan-2-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-4-yl

- | | |
|----------|---|
| In-1 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -phenyl |
| In-2 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -morpholin-4-yl |
| In-3 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -piperidin-1-yl |
| In-4 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-yl |
| 5 In-5 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-yl |
| In-6 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-yl |
| In-7 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -thiomorpholin-4-yl |
| In-8 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -imidazol-1-yl |
| In-9 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl |
| 10 In-10 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -azetidin-1-yl |
| In-11 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -imidazolidin-1-yl |
| In-12 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -piperazin-1-yl |
| In-13 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -pyrazol-1-yl |
| In-14 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -thiazolidin-3-yl |
| 15 In-15 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -pyrrolidin-1-yl |
| In-16 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -pyridin-2-yl |
| In-17 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -pyridin-3-yl |
| In-18 | pyridin-4-yl-oxapyr-CH ₂ -pyridin-4-yl |
| | |
| 20 Ip-1 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -phenyl |
| Ip-2 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -morpholin-4-yl |
| Ip-3 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -piperidin-1-yl |
| Ip-4 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-yl |
| Ip-5 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-yl |
| 25 Ip-6 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-yl |
| Ip-7 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -thiomorpholin-4-yl |
| Ip-8 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -imidazol-1-yl |
| Ip-9 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl |
| Ip-10 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -azetidin-1-yl |
| 30 Ip-11 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -imidazolidin-1-yl |
| Ip-12 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -piperazin-1-yl |
| Ip-13 | pyridin-3-yl-oxapyr-CH ₂ -pyrazol-1-yl |

- Ip-14 pyridin-3-yl-oxapyr-CH₂-thiazolidin-3-yl
Ip-15 pyridin-3-yl-oxapyr-CH₂-pyrrolidin-1-yl
Ip-16 pyridin-3-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-2-yl
Ip-17 pyridin-3-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-3-yl
5 Ip-18 pyridin-3-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-4-yl
- Iq-1 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-phenyl
Iq-2 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-morpholin-4-yl
Iq-3 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-piperidin-1-yl
10 Iq-4 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-[1,4]oxazepan-4-yl
Iq-5 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-[1,2,3]triazol-1-yl
Iq-6 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-[1,2,4]triazol-1-yl
Iq-7 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-thiomorpholin-4-yl
Iq-8 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-imidazol-1-yl
15 Iq-9 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
Iq-10 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-azetidin-1-yl
Iq-11 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-imidazolidin-1-yl
Iq-12 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-piperazin-1-yl
Iq-13 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-pyrazol-1-yl
20 Iq-14 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-thiazolidin-3-yl
Iq-15 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-pyrrolidin-1-yl
Iq-16 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-2-yl
Iq-17 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-3-yl
Iq-18 thiophen-2-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-4-yl
- 25 Ir-1 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-phenyl
Ir-2 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-morpholin-4-yl
Ir-3 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-piperidin-1-yl
Ir-4 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-[1,4]oxazepan-4-yl
30 Ir-5 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-[1,2,3]triazol-1-yl
Ir-6 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-[1,2,4]triazol-1-yl
Ir-7 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-thiomorpholin-4-yl

- Ir-8 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-imidazol-1-yl
- Ir-9 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl
- Ir-10 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-azetidin-1-yl
- Ir-11 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-imidazolidin-1-yl
- 5 Ir-12 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-piperazin-1-yl
- Ir-13 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-pyrazol-1-yl
- Ir-14 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-thiazolidin-3-yl
- Ir-15 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-pyrrolidin-1-yl
- Ir-16 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-2-yl
- 10 Ir-17 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-3-yl
- Ir-18 pyrimidin-5-yl-oxapyr-CH₂-pyridin-4-yl

wherein in the compounds of the formulae Ia-1 to Ia-6, Ib-1 to Ib-18, Ic-1 to Ic-18, Id-1 to Id-18, Ie-1 to Ie-18, If-1 to If-18, Ig-1 to Ig-18, Ih-1 to Ih-18, Ik-1 to Ik-18, Im-1 to Im-18, In-1 to In-18, Ip-1 to Ip-18, Iq-1 to Iq-18, Ir-1 to Ir-18 the groups A, R¹, R² and R³ are defined as in the compounds of the formula I or in any embodiment specified herein, and the groups phenyl, furan-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, thiophen-2-yl and pyrimidin-5-yl group representing R² in formula I are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²², and the groups

phenyl, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, [1,2,3]triazol-1-yl, [1,2,4]triazol-1-yl, thiomorpholin-4-yl, imidazol-1-yl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl, azetidin-1-yl, imidazolidin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrazol-1-yl, thiazolidin-3-yl, pyrrolidin-1-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl bonded to the group A or the CH₂ group representing A in formula I, which groups represent the group R³ in formula I, are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³² and, in the case of the groups imidazolidin-1-yl and piperazin-1-yl, one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and, in the case of the groups thiomorpholin-4-yl and thiazolidin-3-yl, the ring sulfur atom can carry one or two oxo groups.

Another such example are compounds of the formula I, wherein

A is $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, wherein a and b are independently of each other chosen from 0 and 1;

R^1 is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, (C_2-C_6) -alkynyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl-
5 $C_uH_{2u}-$ and $Het^1-C_uH_{2u}-$, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl, naphthyl and a residue of an aromatic, 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen
10 atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl, naphthyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 10-membered,
15 monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different
20 substituents R^{32} ;

R^4 , R^5 , R^8 and R^9 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C_1-C_4) -alkyl;

25 R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C_1-C_4) -alkyl or together are (C_2-C_8) -alkanediyl;

R^{21} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- $C_vH_{2v}-$, wherein v is chosen from 0, 1 and 2;

30

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl-S(O)_m-, amino, nitro, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, R^{23} ,

R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic ring which comprises 0, 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein w is chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q}-, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl and R^{33} -O-C(O)-, wherein q is chosen from 1, 2 and 3, and wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

5

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl,

10

R^{34} -O-C(O)-, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1, 2 and 3, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or

15

R^{33} and R^{34} are independently of each other chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and phenyl-C_tH_{2t}-, wherein s is chosen from 0, 1 and 2 and t is chosen from 1 and 2;

20

Het¹ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 to 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S and which is bonded via a ring carbon atom, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different

25

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

30

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

5

wherein all alkyl, alkanediyl, C_qH_{2q}, C_rH_{2r}, C_sH_{2s}, C_tH_{2t}, C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w}, C_xH_{2x}, C_yH_{2y}, alkenyl and alkynyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents;

10

in any of their stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and the physiologically acceptable salts thereof, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

15 Another such example are the compounds of the formula I, wherein

A is -(CR⁴R⁵)_a-CR⁶R⁷-, wherein a is chosen from 0 and 1;

20

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}- and Het¹-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1 and 2;

25

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered to 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

30

R³ is chosen from phenyl and a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur

atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

- 5 R^4 , R^5 , R^8 and R^9 are independently of each other chosen from hydrogen and (C₁-C₄)-alkyl;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₅)-alkanediyl;

10

R^{21} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -C(O)-,

- 15 R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, amino, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})- and R^{25} -C(O)-NH-;

20

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic ring which comprises 0, 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

25

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, wherein the alkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl;

30

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, wherein the alkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl;

- 5 R^{27} is chosen from fluorine, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}- and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

- 10 R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q}- and (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, wherein q is chosen from 1 and 2, and wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

- 15 R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R^{34} -O-C(O)-, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or
20 different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

R^{34} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl;

- 25 Het¹ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 heteroatom chosen from N, O and S and which is bonded via a ring carbon atom, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

- 30 Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen

from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other;

5

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

10 wherein all alkyl, alkanediyl, C_qH_{2q}, C_rH_{2r}, C_uH_{2u} and C_yH_{2y} groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents,

in any of their stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio,
15 and the physiologically acceptable salts thereof, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

Another such example are the compounds of the formula I, wherein

A is -CH₂-;

20 R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl;

R³ is chosen from phenyl and a residue of a saturated or unsaturated 5-membered to 7-membered, monocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur
25 atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the phenyl and residue of a ring are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³²;

and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or
30 definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

Another such example are the compounds of the formula I, wherein

A is $-\text{CH}_2-$;

R^1 is chosen from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

- 5 R^2 is chosen from phenyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is chosen from phenyl and a residue of a saturated or unsaturated 5-membered to 7-membered, monocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms

- 10 can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the phenyl and residue of a ring are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

- 15 and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

- 20 Another such example are compounds of the formula I, wherein

R^{31} is chosen from $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, phenyl- C_qH_{2q-} , $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylsulfonyl}$ and $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylcarbonyl}$, wherein q is chosen from 1, 2 and 3, and wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyloxy}$ and cyano;

- 25 R^{32} is chosen from halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-cycloalkyl}$, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyloxy-}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyloxy}$, oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl-S(O)}_m$, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylamino}$, di $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl})\text{amino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylcarbonylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylsulfonylamino}$, nitro, cyano, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylcarbonyl}$, aminocarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylaminocarbonyl}$, di $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl})\text{aminocarbonyl}$, aminosulfonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylaminosulfonyl}$, di $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl})\text{aminosulfonyl}$, phenyl- C_rH_{2r-} and $\text{Het}^2\text{-C}_r\text{H}_{2r-}$,
30 wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1, 2 and 3, and wherein the phenyl and Het^2 are optionally substituted on one or more ring

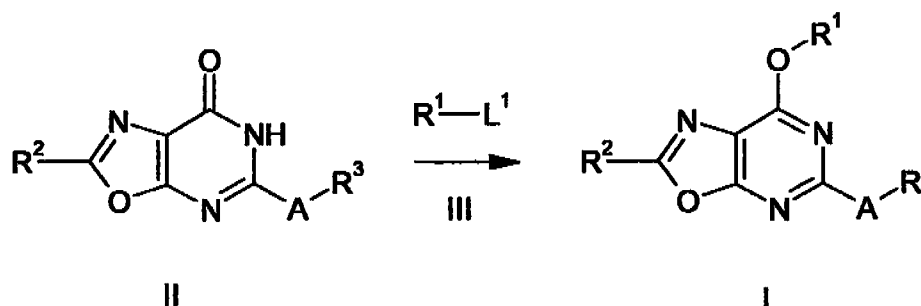
carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or

5 definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

Another subject of the present invention are processes for the preparation of the

10 compounds of the formula I and their salts and solvates, by which the compounds are obtainable and which are outlined in the following. In one process, a compound of the formula II is reacted with a compound of the formula III to give a compound of the formula I.



wherein the groups A, R¹, R² and R³ in the compounds of the formulae II and III are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later

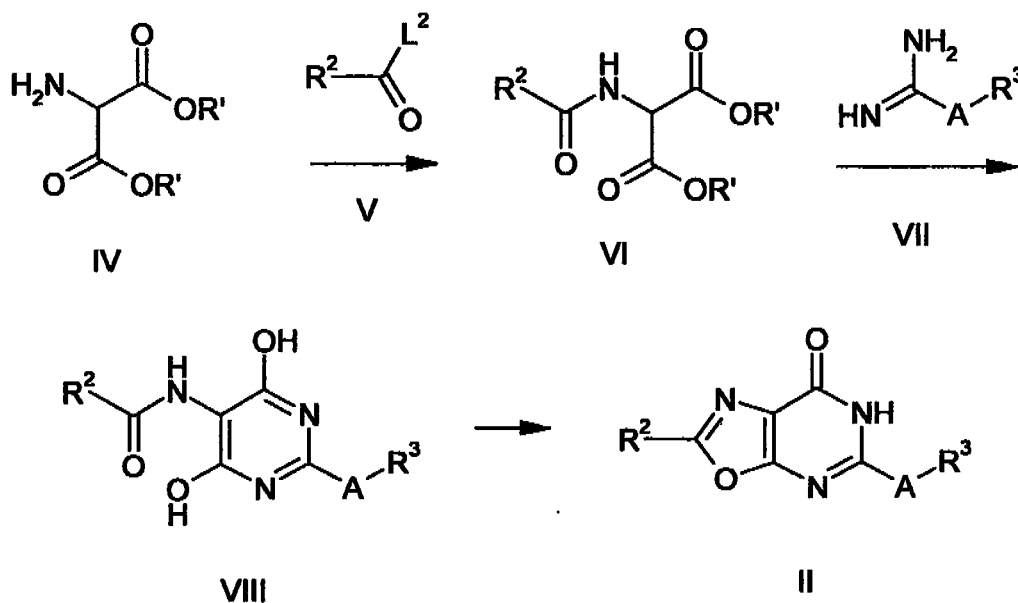
converted into the final group. The group L¹ in the compounds of the formula III is a nucleophilically substitutable leaving group, for example a halogen atom, such as chlorine, bromine or iodine, or a sulfonyloxy group like arylsulfonyloxy or alkylsulfonyloxy, such as benzenesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy, 4-methylbenzenesulfonyloxy (= tosyloxy), methanesulfonyloxy or trifluoromethanesulfonyloxy. The compounds of the formula II may also present in another tautomeric form, for example the form of the respective 7-hydroxy-

oxazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives in which the mobile hydrogen atom, which in formula II is bonded to the ring nitrogen atom in the 6-position of the oxazolopyrimidine ring system, is bonded to the oxygen atom attached to the ring carbon atom in the 7-position. As far as applicable, it applies to all compounds occurring in the preparation of the compounds of the formula I that they can be present in any other tautomeric form than the one represented in their formulae.

The reaction of the compounds of the formulae II and III is a nucleophilic substitution reaction at the carbon atom in the group R^1 carrying the group L^1 and can be carried out under standard conditions for such reactions which are well known to a person skilled in the art. Generally the reaction is carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon such as benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether such as tetrahydrofuran (THF), dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or 1,2-dimethoxyethane (DME), an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol, a ketone such as acetone or butan-2-one, an ester such as ethyl acetate or butyl acetate, a nitrile such as acetonitrile, an amide such as N,N-dimethylformamide (DMF) or N-methylpyrrolidin-2-one (NMP), or a mixture of solvents, at temperatures from about 20 °C to about 100 °C, for example at temperatures from about 40 °C to about 80 °C, depending on the particulars of the specific case. Generally it is favorable for enhancing the nucleophilicity of the compound of the formula II and/or binding an acid which is liberated during the reaction, to add a base, for example a tertiary amine, such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-methylmorpholine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydride, hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate like sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or an alkoxide or amide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide, potassium tert-butoxide, sodium amide or lithium diisopropylamide. A compound of the formula II can also be treated with a base and converted into a salt separately before the reaction with the compound of the formula III. Besides by reaction with a compound of the formula III, a compound of the formula II can also be converted into a compound of the formula I by reaction with the

respective alcohol of the formula R^1-OH , wherein R^1 is defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group, under the conditions of the Mitsunobu reaction in the presence of an azodicarboxylate such as diethyl azodicarboxylate or diisopropyl azodicarboxylate and a phosphine such as triphenylphosphine or tributylphosphine in an inert aprotic solvent, for example an ether such as THF or dioxane (cf. O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1-28).

The compounds of the formula II can be obtained by reacting an aminomalononic acid ester of the formula IV with an activated carboxylic acid derivative of the formula V to give a compound of the formula VI, reacting the latter compound with an amidine of the formula VII to give a compound of the formula VIII, and cyclizing the latter compound with formation of the oxazolo[5,4-d]pyrimidine ring system to give the compound of the formula II.



The groups A, R^2 and R^3 in the compounds of the formulae V, VI, VII and VIII are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group R^1 in the compounds of the formulae IV and

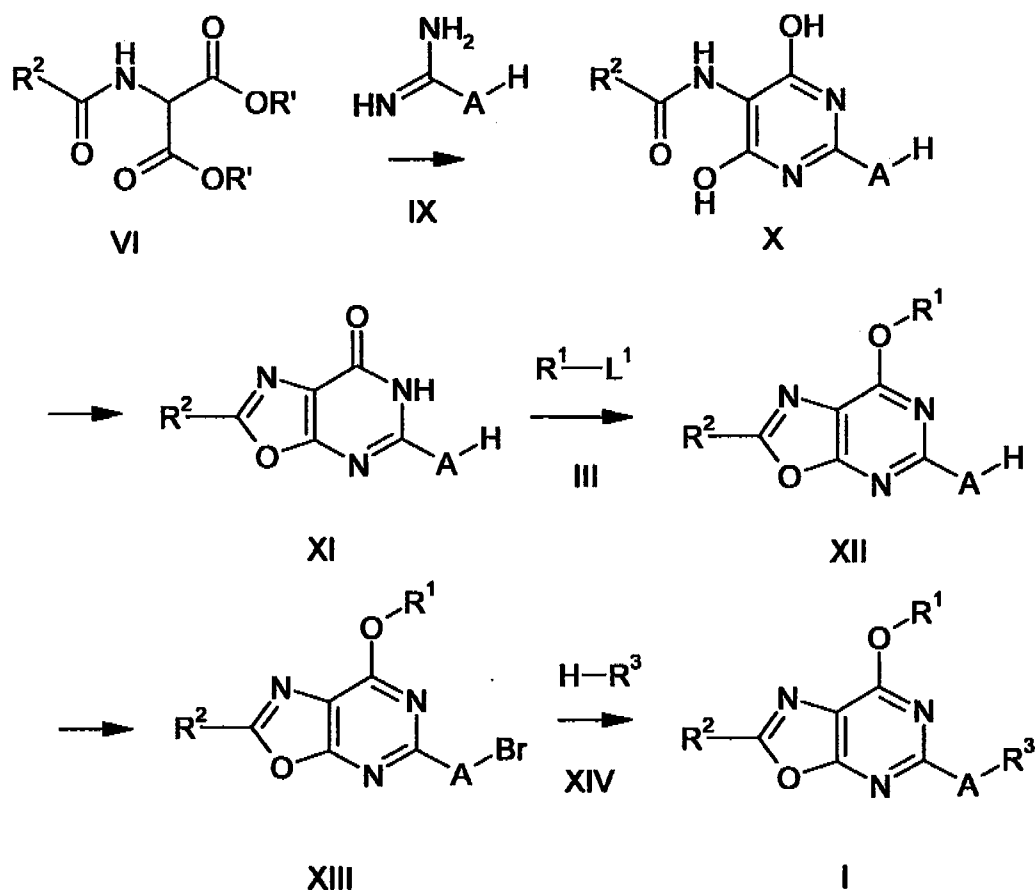
VI can be alkyl like (C₁-C₃)-alkyl, for example, such as methyl or ethyl. The group L² in the compounds of the formula V is a nucleophilically substitutable leaving group and can in particular be a halogen atom, such as chlorine or bromine, and the compound of the formula V can thus be a carboxylic acid halide. L² can also be a group of the formula R²-C(O)-O and the compound of the formula V can thus be a carboxylic acid anhydride, for example. In the reactions of this process, as in all other reactions carried out in the preparation of the compounds of the formula I, starting compounds can also be employed and/or products obtained in the form of a salt. For example, compounds of the formulae IV and VII can be employed in the form of an acid addition salt such as the hydrochloride.

The reaction of the compounds of the formulae IV and V can be carried out under standard conditions for the acylation of an amine with an activated carboxylic acid derivative like an acid halide or anhydride. Generally the reaction is carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon such as benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether such as THF, dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or DME, a ketone such as acetone or butan-2-one, an ester such as ethyl acetate or butyl acetate, or water, or a mixture of solvents, at temperatures from about -10 °C to about 40 °C, for example at temperatures from about 0 °C to about 30 °C. Generally the reaction is carried out with addition of a base, for example a tertiary amine, such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-methylmorpholine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate like sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate or sodium hydrogencarbonate. The reaction of the compounds of the formulae VI and VII is generally carried out in an inert solvent, for example an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol, or an ether such as THF, dioxane or DME, or a mixture of solvents, at temperatures from about 20 °C to about 80 °C, for example temperatures from about 40 °C to about 80 °C, in the presence of a base, for example an alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide or potassium tert-butoxide. The cyclization of the compound of the formula VIII to the compound of the formula II can favorably be carried out in the presence of a phosphorus halide, such

as phosphorus pentachloride or phosphorus oxychloride or a mixture thereof, in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon such as benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, at temperatures from about 20 °C to about 100 °C, for example
5 temperatures from about 50 °C to about 80 °C.

In another process for the preparation of compounds of the formula I, a compound of the formula VI is reacted with an amidine of the formula IX instead of with an amidine of the formula VII, the obtained compound of the formula X is cyclized to a compound
10 of the formula XI which is then reacted with a compound of the formula III to give a compound of the formula XII, and the latter compound is brominated in the group -A-H to give a bromo intermediate of the formula XIII which can be converted into compounds of the formula I by reaction with a compound of the formula XIV in case the group R³ in the compound of the formula I is bonded via a ring nitrogen atom, i.e.
15 the hydrogen atom depicted in formula XIV is bonded to a ring nitrogen atom, or by reaction with other compounds as outlined below.

112

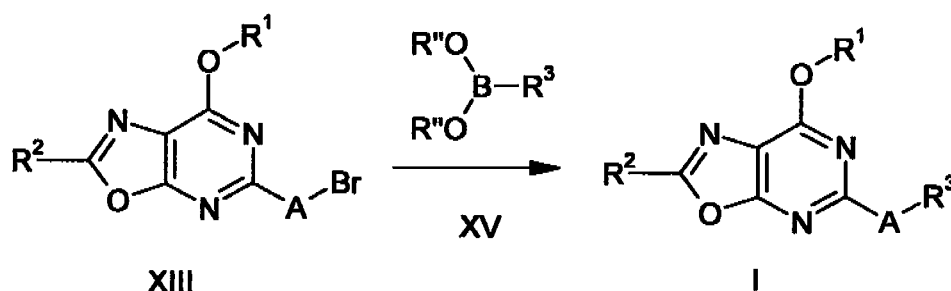


The groups R^1 , R^2 and R^3 in the compounds of the formulae IX, X, XI, XII and XIII are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group R^3 in the compounds of the formula XIV is defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group, provided that R^3 comprises at least one ring nitrogen atom which carries a hydrogen atom. The group A in the compounds of the formulae IX, X, XI, XII and XIII is a group $-CR^6R^7-$ wherein R^6 and R^7 are defined as in the compounds of the formula I. In one embodiment of the invention, by this process compounds of the formula I and respective bromo intermediates of the formula XIII are obtained in which the group A is the group $-CH_2-$.

The explanations given above with respect to the reaction of the compounds of the formulae VI and VII, the cyclization of the compound of the formula VIII to the compound of the formula II and the reaction of the compounds of the formulae II and III apply correspondingly to the reaction of the compounds of the formulae VI and IX, the cyclization of the compound of the formula X to the compound of the formula XI and the reaction of the compounds of the formulae XI and III, respectively. The bromination of the compound of the formula XII to the compound of the formula XIII can be carried out by means of N-bromosuccinimide (NBS), for example. Such a bromination by means of NBS is generally carried out in an inert solvent, for example a chlorinated hydrocarbon such as tetrachloromethane, in the presence of a radical starter, for example azobisisobutyronitrile (AIBN), at temperatures from about 60 °C to about 100 °C, for example at about 80 °C. Besides the mono-brominated compound of the formula XIII, such a bromination of the compound of the formula XII may lead to a compound in which additional hydrogen atoms are replaced with bromine atoms, in particular to a dibrominated compound in which in the group A, besides the hydrogen atom depicted in formula XII, another hydrogen atom, which represents R^6 or R^7 , is replaced with a bromine atom. For example, in case the group -A-H in the compound of the formula XII is the group -CH₃, such a bromination may lead to the compound of the formula XIII in which the group -A-Br is the group -CH₂Br, and the respective compound which contains the group -CHBr₂ instead of the group -CH₂Br. Such di-brominated compounds containing the group -CHBr₂, both in isolated form and in the form of a mixture with the mono-brominated compound, can be converted into the desired mono-brominated compounds of the formula XIII by treatment with a suitable reducing agent like a dialkyl phosphite, for example a di((C₁-C₄)-alkyl)phosphite such as diethyl phosphite. Such a conversion by means of a dialkyl phosphite is generally carried out in an inert solvent, for example an ether such as THF or dioxane or DME, at temperatures from about -10 °C to about 30 °C, for example at about 0 °C, in the presence of base, for example a tertiary amine such as ethyldiisopropylamine or triethylamine. The reaction of a compound of the formula XIV, which contains a ring nitrogen atom via which the group R^3 is bonded to the group A in the resulting compound of the formula I and to which the hydrogen atom depicted in formula XIV is bonded, with a compound of the formula XIII, which is a

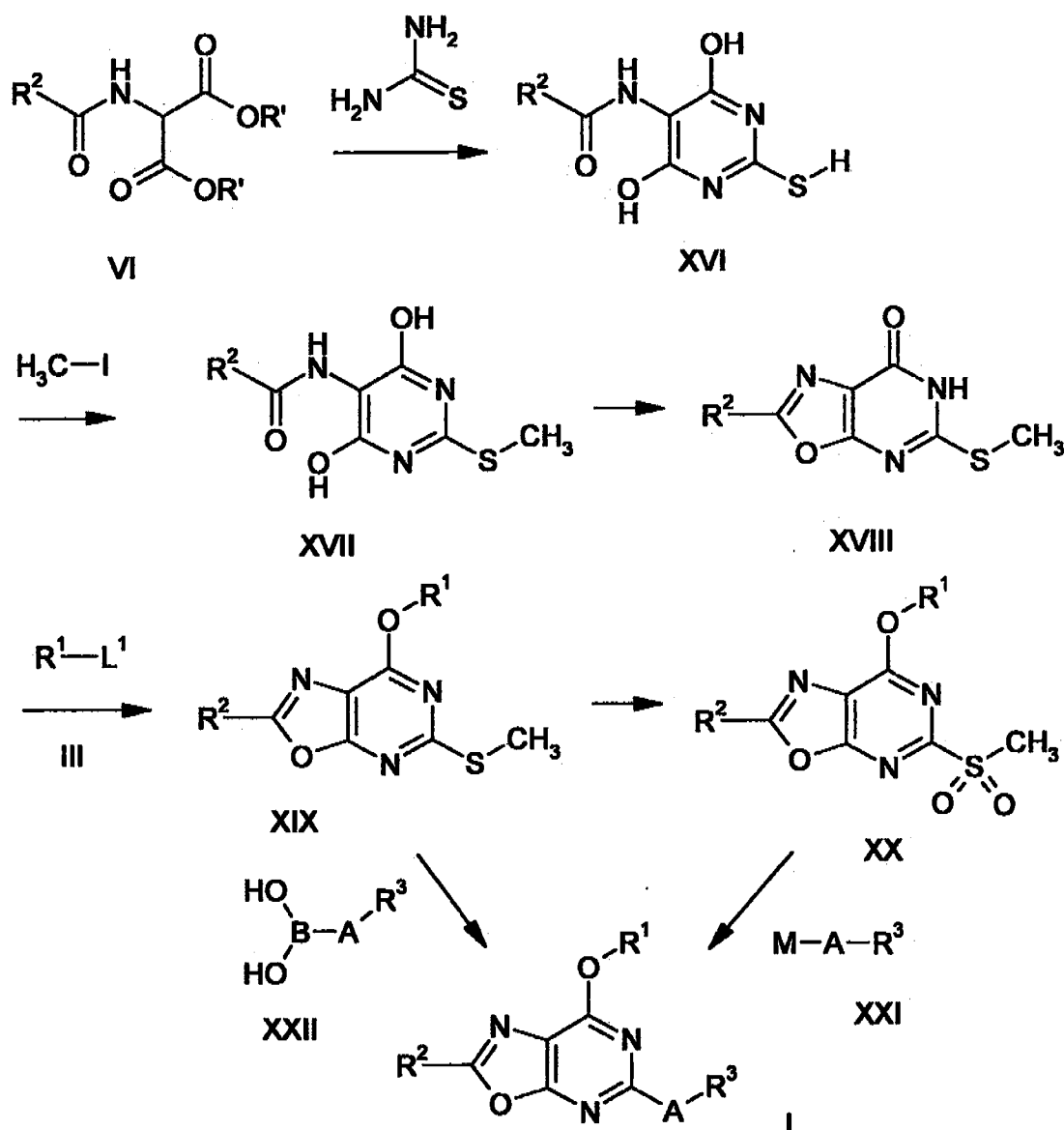
nucleophilic substitution reaction like the reaction of the compounds of the formulae II and III, is generally carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon such as benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether such as THF, dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or DME, an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol, a ketone such as acetone or butan-2-one, an ester such as ethyl acetate or butyl acetate, a nitrile such as acetonitrile, an amide such as DMF or NMP, or a mixture of solvents, at temperatures from about 0 °C to about 100 °C, for example at temperatures from about 0 °C to about 40 °C, favorably with addition of a base, for example a tertiary amine, such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-methylmorpholine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydride, hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate like sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or an alkoxide or amide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide, potassium tert-butoxide, sodium amide or lithium diisopropylamide, wherein the compound of the formula XIV can also be treated with a base and converted into a salt separately before the reaction with the compound of the formula XIII.

By reaction of the bromo-intermediate of the formula XIII with a boronic acid or boronic acid derivative of the formula XV compounds of the formula I can be prepared in which the group R³ in the compound of the formula I is bonded via a ring carbon atom.



The group R^3 in the compounds of the formula XV is defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group R'' in the compounds of the formula XV can be hydrogen, i.e. the compound of the formula XV can be a boronic acid, or R'' can be alkyl like (C₁-C₄)-alkyl, i.e. the compound of the formula XV can be a boronic acid ester, for example. The reaction of the compound of the formula XV, which can be an optionally substituted cycloalkylboronic acid, arylboronic acid including phenylboronic acid, or heteroarylboronic acid or derivative thereof, for example, with a compound of the formula XIII is generally carried out in the presence of catalytic palladium compound, for example a palladium(II) salt such as palladium(II) acetate, which can be employed in the presence of a phosphine such as tricyclohexylphosphine or triphenylphosphine, or a palladium complex such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, and a base, for example an alkaline metal carbonate or phosphate such as sodium carbonate or tripotassium phosphate, in an inert solvent, for example a hydrocarbon, such as benzene, toluene or xylene, or an ether, such as THF, dioxane or DME, or water, or a mixture of solvents, at temperatures from about 60 °C to about 140 °C, for example at temperatures from about 80 °C to about 120 °C.

In another process for the preparation of the compounds of the formula I, a compound of the formula VI is reacted with thiourea, the obtained compound of the formula XVI is alkylated at the sulfur atom, for example methylated with iodomethane to give a compound of the formula XVII, the compound of the formula XVII is cyclized to a compound of the formula XVIII which is then reacted with a compound of the formula III to give a compound of the formula XIX, and the latter compound is oxidized to a compound of the formula XX which can be converted into a compound of the formula I by reaction with an organometallic compound of the formula XXI.



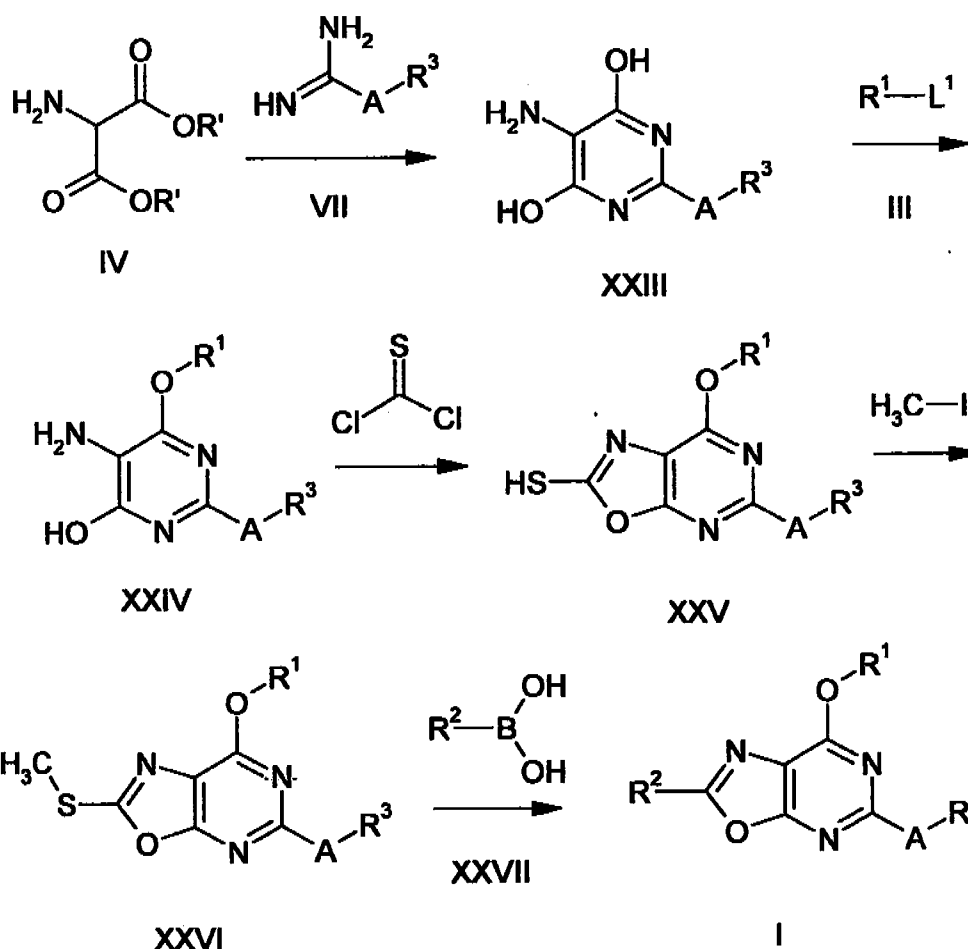
The groups A, R^1 , R^2 and R^3 in the compounds of the formulae XVI, XVII, XVIII, XIX, XX and XXI are defined as in the compounds of the formula I and additionally

- 5 functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group M in the compounds of the formulae XXI is a magnesium halide group $\text{Mg}-\text{Hal}$, wherein Hal is chlorine, bromine or iodine, i.e. the compound of the formula XXI is a Grignard compound, or lithium, i.e. the compound of the formula XXI is an organolithium compound, for example.

The reaction of a compound of the formula VI with thiourea is carried out in an inert solvent, for example an alcohol like a (C₁-C₃)-alkanol such as ethanol, at temperatures from about 50 °C to about 80 °C, for example at about 60 °C, in the presence of a base, for example an alkaline metal alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide or potassium tert-butoxide. The methylation of the compound of the formula XVI with iodomethane is favorably carried out with addition of a base, for example an alkaline metal hydroxide or alkoxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium methoxide, in an inert solvent, for example an ether such as THF, dioxane or DME, an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol, an amide such as DMF or NMP, or a mixture of solvents, at temperatures from about 0 °C to about 40 °C, for example at temperatures from about 0 °C to about 30 °C. The sequence of steps in the preparation of the compounds of the formula XVII can also be changed and first an aminomalonic acid ester of the formula IV such as the diethyl ester reacted with thiourea in the presence of an alkaline metal alkoxide such as sodium ethoxide, then the sulfur atom alkylated, for example methylated with iodomethane, and the obtained product acylated with a compound of the formula V (cf. M. H. Holschbach et al., Eur. J. Med. Chem. 41 (2006), 7-15). The explanations given above with respect to the cyclization of the compound of the formula VIII to the compound of the formula II and the reaction of the compounds of the formulae II and III apply correspondingly to the cyclization of the compound of the formula XVII to the compound of the formula XVIII and the reaction of the compounds of the formulae XVIII and III, respectively. The oxidation of the CH₃-S- group in a compound of the formula XIX to the sulfone of the formula XX can be carried out by means of hydrogen peroxide or a peracid such as 3-chloroperbenzoic acid or monoperoxyphthalic acid in an inert solvent, for example a chlorinated hydrocarbon such as dichloromethane or chloroform or an ester such as ethyl acetate or butyl acetate, at temperatures from about 0 °C to about 40 °C, for example at about 20 °C. The reaction of the compound of the formula XX with the organometallic compound of the formula XXI is carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon such as benzene or hexane or an ether such as THF, dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or DME, or a mixture of solvents, either without or with addition of a salt, for

example a lithium halide such as lithium chloride, at temperatures from about -70 °C to about 80 °C, for example at temperatures from about 0 °C to about 40 °C, depending on the circumstances of the specific case. Compounds of the formula I can also be obtained directly from compounds of the formula XIX, without oxidation of the CH₃-S- group, in a Liebeskind-like reaction with a boronic acid of the formula XXII (cf. L. S. Liebeskind et al., Org. Lett. 4 (2002), 979-981). The groups A and R³ in the compounds of the formulae XXII are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group.

In another process for the preparation of the compounds of the formula I, an aminomalonic acid ester of the formula IV is reacted with an amidine of the formula VII to give a compound of the formula XXIII which is then reacted with a compound of the formula III to give a compound of the formula XXIV, the compound of the formula XXIV is reacted with thiophosgene to give a compound of the formula XXV, the latter compound is alkylated at the sulfur atom, for example methylated with iodomethane to give a compound of the formula XXVI, and the compound of the formula XXVI is converted into a compound of the formula I by reaction with a boronic acid of the formula XXVII.



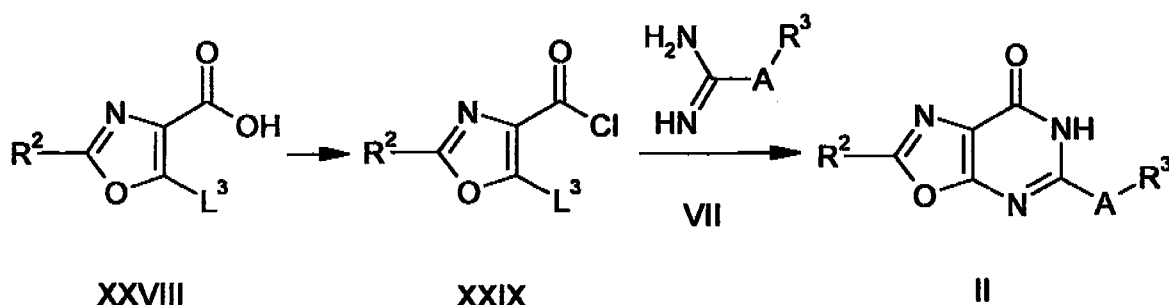
The groups A, R^1 , R^2 and R^3 in the compounds of the formulae XXIII, XXIV, XXV, XXVI and XXVII are defined as in the compounds of the formula I and additionally

- 5 functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The explanations given above with respect to the reactions carried out in other processes apply correspondingly to the reactions of the respective type carried out in this process. The reaction of the compounds of the formula XXIII with thiophosgene can be carried out in an inert
- 10 solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon such as benzene, toluene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether such as THF, dioxane or DME, or an amide such as DMF or NMP, or a mixture of solvents, either without or with addition of a base, for example an alkaline metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or cesium carbonate or a

tertiary amine such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-methylmorpholine, at temperatures from about -10 °C to about 80 °C, for example at temperatures from about 0 °C to about 60 °C. The reaction of the compounds of the formulae XXVI and XXVII to give a compound of the formula I can be carried out under the conditions of the Liebeskind reaction (cf. L. S. Liebeskind et al., Org. Lett. 4 (2002), 979-981) in the presence of a palladium compound such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), which can be employed in the presence of a phosphine such as tri(furan-2-yl)phosphine or triphenylphosphine, or a palladium complex such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, and a copper compound such as a copper(I) salt like copper(I) thiophene-2-carboxylate, in an inert solvent, for example a hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene, or an ether such as THF, dioxane or DME, or water, or a mixture of solvents, either without or with addition of a Lewis acid, for example zinc acetate, at temperatures from about 30 °C to about 100 °C, for example at temperatures from about 40 °C to about 80 °C.

Compounds of the formula I can also be obtained from a compound of the formula XXVI by oxidizing the group $\text{CH}_3\text{-S-}$ to the sulfone and reacting the obtained compound containing the group $\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$ instead of the group $\text{CH}_3\text{-S-}$ with an organometallic compound of the formula $\text{R}^2\text{-M}$, wherein M is defined as in the compounds of the formula XXI, analogously as outlined above with respect to the oxidation of the compound of the formula XIX to the compound of the formula XX and the reaction of the compounds of the formulae XX and XXI.

In another process for the preparation of the compounds of the formula I, an oxazole-4-carboxylic acid of the formula XXVIII is activated, for example by conversion into the carboxylic acid chloride of the formula XXIX, and then reacted with an amidine of the formula VII to give a compound of the formula II which can then be converted into a compound of the formula I as outlined above.



The group R^2 in the compounds of the formulae XXVIII and XXIX is defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in

5 protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group L^3 in the compounds of the formulae XXVIII and XXIX is a leaving group, for example an ethoxy group or chlorine. The conversion of the carboxylic acid of the formula XXVIII to the acid chloride of the formula XXIX can be

10 carried out under standard conditions, for example by means of thionyl chloride of oxalyl chloride. The reaction of the compounds of the formulae XXIX and VII to give a compound of the formula II can be carried out by first acylating the amidine in the presence of a base, for example an alkaline metal hydroxide such as sodium

hydroxide, in an inert solvent, for example a chlorinated hydrocarbon such as dichloromethane, an ether such as THF, dioxane or DME, or water, or a mixture of

15 solvents, at temperatures from about 0 °C to about 40 °C, for example at temperatures from about 0 °C to about 30 °C, heating the obtained compound in toluene under reflux and subsequently treating it with a base, for example an alkaline metal hydroxide such sodium hydroxide or potassium in an inert solvent, for example an alcohol like a (C₁-C₃)-alkanol such as ethanol at temperatures from about 10 °C to

20 about 40 °C, for example at about 20 °C, analogously as described in I. J. Turchi et al., Synthesis (1983), 837-839. In a similar approach for the formation of the oxazolo[5,4-d]pyrimidine ring system, a 5-amido-4-cyano-oxazole can be cyclized by treatment with hydrogen peroxide and an alkaline metal hydroxide such as sodium hydroxide or potassium hydroxide in water at about 100 °C analogously as described

25 in A. B. A. Jansen et al., J. Chem. Soc. (1961), 405-411, for example a 5-acetamido-4-cyano-oxazole such as 5-acetamido-4-cyano-2-phenyl-oxazole which can be

cyclized to give the compound of the formula XI in which A is $-\text{CH}_2-$ and R^2 is phenyl which can then be converted in compounds of the formula I as outlined above.

Further compounds of the formula I can be obtained from suitable compounds prepared according to the above-described processes by functionalization or modification of contained functional groups according to standard procedures, for example by esterification, amidation, hydrolysis, etherification, alkylation, acylation, sulfonylation, reduction, oxidation, conversion into salts, and others. For example, a hydroxy group, which may be liberated from an ether group by ether cleavage, for example by means of boron tribromide, or from a protected hydroxy group by deprotection, can be esterified to give a carboxylic acid ester or a sulfonic acid ester, or etherified. Etherifications of hydroxy groups can favorably be performed by alkylation with the respective halogen compound, for example a bromide or iodide, in the presence of a base, for example an alkaline metal carbonate such potassium carbonate or cesium carbonate in an inert solvent, for example an amide like DMF or NMP or a ketone like acetone or butan-2-one, or with the respective alcohol under the conditions of the Mitsunobu reaction referred to above. A hydroxy group can be converted into a halide by treatment with a halogenating agent. A halogen atom can be replaced with a variety of groups in a substitution reaction which may also be a transition-metal catalyzed reaction. A nitro group can be reduced to an amino group, for example by catalytic hydrogenation. An amino group can be modified under standard conditions for alkylation, for example by reaction with a halogen compound or by reductive amination of a carbonyl compound, or for acylation or sulfonylation, for example by reaction with a reactive carboxylic acid derivative, like an acid chloride or anhydride or a sulfonic acid chloride, or with an activated carboxylic acid which may be obtained from the carboxylic acid by treatment with a coupling agent like N,N'-carbonyldiimidazole (CDI), a carbodiimide such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), O-(cyano(ethoxycarbonyl)methyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU), or [(benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylene]-dimethyl-ammonium tetrafluoroborate (TBTU), for

example. A carboxylic ester group can be hydrolyzed under acidic or basic conditions to give a carboxylic acid. A carboxylic acid group can be activated or converted into a reactive derivative as mentioned afore and reacted with an alcohol or an amine or ammonia to give an ester or amide. A primary amide can be dehydrated to give a nitrile. A sulfur atom, for example in an alkyl-S- group or in a heterocyclic ring, can be oxidized with a peroxide like hydrogen peroxide or a peracid to give a sulfoxide moiety S(O) or a sulfone moiety S(O)₂. A carboxylic acid group, carboxylic acid ester group and a ketone group can be reduced to an alcohol, for example by means of a complex hydride such as lithium aluminium hydride, lithium borohydride or sodium borohydride.

All reactions used in the above-described syntheses of the compounds of the formula I are per se well known to the skilled person and can be carried out under standard conditions according to, or analogously to, procedures described in the literature, for example in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. If desired, the obtained compounds of the formula I, as well as any intermediate compounds, can be purified by customary purification procedures, for example by recrystallization or chromatography. As already mentioned, all starting compounds and intermediates employed into the above-described syntheses which contain an acidic or basic group, can also be employed in the form of salts, and all intermediates and final target compounds can also be obtained in the form of salts. As likewise mentioned above, depending on the circumstances of the specific case, in order to avoid an unwanted course of a reaction or side reactions during the synthesis of a compound it can generally be necessary or advantageous to temporarily block functional groups by introducing protective groups and deprotect them at a later stage of the synthesis, or to introduce functional groups in the form of precursor groups which later are converted into the desired functional groups. As examples of protecting groups amino-protecting groups may be mentioned which can be acyl groups or alkylloxycarbonyl groups, for example a tert-butyloxycarbonyl group (= Boc) which can be removed by treatment with trifluoroacetic acid (= TFA), a benzyloxycarbonyl group which can be removed by catalytic hydrogenation, or a

fluoren-9-ylmethoxycarbonyl group which can be removed by treatment with piperidine, and protecting groups of carboxylic acid groups which can be protected as ester groups, such as tert-butyl esters which can be deprotected by treatment with trifluoroacetic acid, or benzyl esters which can be deprotected by catalytic hydrogenation. As an example of a precursor group the nitro group may be mentioned which can be converted into an amino group by reduction, for example by catalytic hydrogenation. Such synthesis strategies, and protective groups and precursor groups which are suitable in a specific case, are known to the skilled person.

Another subject of the present invention are the novel starting compounds and intermediates occurring in the synthesis of the compounds of the formula I, including the compounds of the formulae II, III, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII and XXIX, wherein A, R¹, R², R³, R', R'', L¹, L², L³ and M are defined as above, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their salts, and solvates of any of them, and their use as intermediates. The invention also includes all tautomeric forms of the said intermediates and starting compounds. All explanations given above and embodiments specified above with respect to the compounds of the formula I apply correspondingly to the said intermediates and starting compounds. A subject of the invention are in particular the novel specific starting compounds and intermediates disclosed herein. Independently thereof whether they are disclosed as a free compound and/or as a specific salt, they are a subject of the invention both in the form of the free compounds and in the form of their salts, and if a specific salt is disclosed, additionally in the form of this specific salt, and in the form of solvates of any of them.

The compounds of the formula I are useful pharmacologically active compounds which modulate the Edg-1 receptor and more specifically act as efficacious Edg-1 agonists, and which can be employed as pharmaceuticals, or as active ingredients of pharmaceutical compositions or medicaments, and used for the treatment of various diseases. The Edg-1 agonistic action also includes the possibility of a functional

impairment of Edg-1 receptor signaling due to tachyphylaxis or receptor desensitization which is desirable in the treatment of certain diseases. The efficacy of the compounds of the formula I can be demonstrated in the pharmacological test described below and other tests which are known to a person skilled in the art, for example in the mouse model of renoprotection after ischemia-reperfusion described in A. S. Awad et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 290 (2006), F1516-F1524, or in the mouse model of atherosclerosis described in J.-R. Nofer et al., Circulation 115 (2007), 501-508. In the context of the present invention, treatment of diseases is understood as comprising both therapy, including alleviation and cure, of diseases or disease symptoms and prevention or prophylaxis of diseases or disease symptoms. For example, in patients who on account of their disease history are susceptible to myocardial infarction, or to asthmatic attacks, by means of a preventive or prophylactic medicinal treatment the occurrence or re-occurrence of a myocardial infarction, or of asthmatic disease symptoms, respectively, can be prevented or their extent or sequelae decreased. The diseases or disease symptoms can be acute or chronic. Diseases which can be treated with the compounds of the formula I, include cardiovascular diseases, coronary heart disease, coronary artery disease, stable and unstable angina pectoris, Prinzmetal angina (spasm), acute coronary syndrome, myocardial infarction, cardiac ischemia and/or reperfusion injury including cardiac ischemia and/or reperfusion injury during cardiac surgery or transplantation, cardiac insufficiency, heart failure including systolic heart failure, diastolic heart failure and heart failure with preserved ejection fraction (= HF-PEF), cardiomyopathy, stroke, thrombosis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, peripheral arterial occlusive disease (= PAOD = peripheral arterial disease = PAD), restenosis, vasculopathy including transplant vasculopathy, endothelial damage after PTCA (= percutaneous transluminal coronary angioplasty), hypertension including systolic hypertension, pulmonary hypertension and portal hypertension, vascular remodeling, vascular permeability disorders, and edema including edema formation after surgery or due to drug treatment, for example. The compounds of the formula I can also be used in the treatment, including therapy and prevention, of diabetes, diabetic complications, diabetic cardiomyopathy, diabetic vasculopathy, retinopathy, renal diseases, nephropathy, renal failure including acute renal failure, renal ischemia and/or renal

reperfusion injury, respiratory diseases, asthma bronchiale, pulmonary edema, wound healing disorders, inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, sepsis, autoimmune diseases, multiple sclerosis, neurodegenerative diseases, CNS injury, spinal chord injury, pain, and cancer, for example. The compounds of the formula I

5 can further be used for modulating angiogenesis, arteriogenesis, vasculogenesis, lymphangiogenesis and vascular maturation, for modulating lymphocyte homing, for modulating stem cell and progenitor cell mobilization, migration, differentiation and homing, for example by treating stem or progenitor cells ex vivo with a compound of the formula I, and for modulating immunosuppression including immunosuppression

10 after transplantation, for example. Additionally, the compounds of the formula I can be used for vascular stabilization, for neuronal repair, for cytoprotection, for example in combination with a chemotherapy or after radiation, for renoprotection and for cardioprotection, for example. Other uses of the compounds of the formula I are the improvement of cell cultures, for example as a growth factor or survival factor

15 surrogate for supplementing or replacing serum such as fetal calf serum, for example, and the use in regenerative medicine and cell-based therapy, including the use in stem cell or progenitor cell culture, cellular assays, preparation of primary cells including stem cells, tissue culture and the preservation of cells, tissues and organs and their viability, for example for improving cell-based repair, stem cell or progenitor

20 cell therapy, or tissue or organ transplantation.

Another subject of the present invention thus is a compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any

25 of them, for use as a pharmaceutical. Another subject is a pharmaceutical composition, or a medicament, comprising at least one compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and/or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more

30 pharmaceutically acceptable carrier substances and/or additives. A subject of the invention also is a compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt

thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, for use in the treatment of a disease associated with the Edg-1 receptor, in particular a disease which can be treated by an agonistic action on the Edg-1 receptor or in which an agonistic action on the Edg-1 receptor is desired, for example cardiovascular

5 diseases, atherosclerosis, heart failure, peripheral arterial occlusive disease, renal diseases, inflammatory diseases, vascular permeability disorders, diabetes, respiratory diseases, autoimmune diseases, multiple sclerosis, cancer, or any other disease mentioned above or below herein, or for use in cardioprotection, renoprotection or cytoprotection or for any other use mentioned above or below

10 herein. A subject of the invention also is the use of a compound of the formula I in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease associated with the Edg-1 receptor, in particular a disease which can be treated by

15 an agonistic action on the Edg-1 receptor or in which an agonistic action on the Edg-1 receptor is desired, for example cardiovascular diseases, atherosclerosis, heart failure, peripheral arterial occlusive disease, renal diseases, inflammatory diseases, vascular permeability disorders, diabetes, respiratory diseases, autoimmune diseases, multiple sclerosis, cancer, or any other disease mentioned above or below

20 herein, or for cardioprotection, renoprotection or cytoprotection or for any other use mentioned above or below herein. A subject of the invention also is a method for the treatment of a disease associated with the Edg-1 receptor, in particular a disease which can be treated by an agonistic action on the Edg-1 receptor or in which an

agonistic action on the Edg-1 receptor is desired, for example cardiovascular

25 diseases, atherosclerosis, heart failure, peripheral arterial occlusive disease, renal diseases, inflammatory diseases, vascular permeability disorders, diabetes, respiratory diseases, autoimmune diseases, multiple sclerosis, cancer, or any other disease mentioned above or below herein, or for cardioprotection, renoprotection or cytoprotection or for any other use mentioned above or below herein, comprising

30 administering to a patient in need thereof a pharmacologically effective dose of compound of the formula I in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a

physiologically acceptable solvate of any of them. A subject of the present invention also is the use of a compound of the formula I in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as an additive in the culture, the handling or the preservation of cells, tissues or organs, for example during organ transport for transplantation purposes, or in stem cell or progenitor cell culture, or in scientific experiments including assays and pharmacological tests in which human or animal cells, tissues or organs are used.

- 10 The compounds of the formula I can also be used in combination with other pharmacologically active compounds, or pharmaceuticals, in particular with compounds which are able to enhance the favorable physiological effect of the compounds according to formula I, or with compounds which cause any undesired side effect which can be prevented or attenuated by the compounds of the formula I.
- 15 Examples of such other compounds include statins, HDL (high density lipoprotein) enhancer, cytostatics, PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor subtype gamma) agonists, ACE/NEP (angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase) inhibitors and factor Xa inhibitors.
- 20 The compounds of the formula I, optionally in combination with other pharmacologically active compounds, can be administered to animals, in particular to mammals including humans, as pharmaceuticals by themselves, in mixtures with one another, or in the form of pharmaceutical compositions. The administration can be carried out orally, for example in the form of tablets, film-coated tablets, sugar-coated
- 25 tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, solutions including aqueous, alcoholic and oily solutions, juices, drops, syrups, emulsions or suspensions, rectally, for example in the form of suppositories, or parenterally, for example in the form of solutions for subcutaneous, intramuscular or intravenous injection or infusion, in particular aqueous solutions. Other suitable administration forms are, for example,
- 30 percutaneous or topical administration, for example in the form of ointments, creams, tinctures, sprays, powders or transdermal therapeutic systems, or inhalative administration, for example in the form of nasal sprays or aerosol mixtures, or forms

such as microcapsules, implants or rods. The compounds of the formula I can additionally be used in modes of local drug delivery, for example in coated stents for preventing or reducing in-stent restenosis or by applying them locally by means of a catheter. The appropriate administration form depends, among others, on the
5 disease to be treated and on its severity.

The amount of a compound of the formula I and/or its physiologically acceptable salts and/or solvates present in the pharmaceutical compositions normally ranges from about 0.2 to about 800 mg, for example from about 0.5 to about 500 mg, for example
10 from about 1 to about 200 mg, per unit dose, but depending on the type of the pharmaceutical composition it may also be higher. The pharmaceutical compositions usually comprise from about 0.5 to about 90 percent by weight of the compound of the formula I and/or its physiologically acceptable salts and/or solvates. The production of the pharmaceutical compositions can be carried out in a manner known
15 per se. To this end, one or more compounds of the formula I and/or their physiologically acceptable salts and/or solvates together with one or more solid or liquid pharmaceutical carrier substances, or vehicles, and/or additives, or auxiliary substances, and, if a combination medicament is desired, other pharmacologically active compounds having therapeutic or prophylactic action are brought into a
20 suitable form for administration and dosage which can be used in human or veterinary medicine. As carrier substances and additives, suitable organic and inorganic substances can be used which do not react in an undesired manner with the compounds of the formula I or their physiologically acceptable salts or solvates. As examples of types of additives which can be contained in the pharmaceutical
25 compositions and medicaments, lubricants, preservatives, thickeners, stabilizers, disintegrants, wetting agents, agents for achieving a depot effect, emulsifiers, salts, for example for influencing the osmotic pressure, buffer substances, colorants, flavorings and aromatic substances may be mentioned. Examples of carrier substances and additives are water, physiologically sodium chloride solution,
30 vegetable oils, waxes, alcohols such as ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol, benzyl alcohols or glycerol, polyols, mannitol, polyethylene glycols, polypropylene glycols, glycerol triacetate, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose, carbohydrates such as

lactose, glucose, saccharose or starch like corn starch, stearic acid and its salts such as magnesium stearate, talc, lanolin, petroleum jelly, or mixtures thereof, for example mixtures of water with one or more organic solvents such as mixtures of water with alcohols. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can also be lyophilized and the obtained lyophilisates used for the production of injectable compositions, for example. For example for topical application, also liposomal compositions are suitable.

The dosage of a compound of the formula I and/or a physiologically acceptable salt and/or solvate thereof to be administered depends on the specific case and, as is usual, has to be adapted by the physician according to the customary rules and procedures to the individual circumstances in order to achieve an optimum effect. It depends, for example, on the nature and the severity of the disorder to be treated, the sex, age, weight and individual responsiveness of the human or animal patient, on the efficacy and duration of action of the compound used, on whether the treatment is for the therapy of a acute or chronic disease or prophylactic, or on whether other active compounds are administered in addition to a compound of the formula I. In general, a daily dose from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg, or from about 0.1 mg/kg to about 10 mg/kg, or from about 0.3 mg/kg to about 5 mg/kg (in each case mg per kg of bodyweight), for example, is appropriate for administration to an adult weighing about 75 kg in order to obtain the desired results. The daily dose can be administered in a single dose or, in particular when larger amounts are administered, divided into several, for example two, three or four, individual doses. The administration can also be carried out continuously, for example by continuous infusion or injection. Depending on the individual behavior in a specific case, it may be necessary to deviate upward or downward from the indicated dosages.

The compounds of the formula I can also be used for other purposes than those indicated in the foregoing. Non-limiting examples include the use as diagnostics, for example the use in methods for determining the activity of Edg-1 receptors in biological samples, the use as biochemical tools, and the use as intermediates for

the preparation of further compounds, for example further pharmacologically active compounds.

The following examples illustrate the invention.

5

When example compounds containing a basic group were purified by preparative high pressure liquid chromatography (HPLC) on reversed phase (RP) column material and, as customary, the eluent was a gradient mixture of water and acetonitrile containing trifluoroacetic acid (TFA), they were in part obtained in the form of their acid addition salt with trifluoroacetic acid, depending on the details of the workup such as evaporation or lyophilization conditions. In the names of the example compounds and their structural formulae any such contained trifluoroacetic acid is not specified.

15 Preparative HPLC was performed according to the following methods.

Method HPLC1

Column: Agilent Prep C-18, 10 μ , 30 x 250 mm; flow: 75 ml/min; eluent A: water + 0.1 % TFA; eluent B: acetonitrile; gradient: 97 % A + 3 % B for 5 min, then from 97 % A + 3 % B to 10 % A + 90 % B in 7.5 min, then 10 % A + 90 % B for 2.5 min

Method HPLC2

Column: Agilent Prep C-18, 10 μ , 30 x 250 mm; flow: 75 ml/min; eluent A: water + 0.1 % TFA; eluent B: acetonitrile; gradient: from 90 % A + 10 % B to 10 % A + 90 % B in 8 min, then 10 % A + 90 % B for 7 min

Silica gel chromatography according to the following method was performed using a FlashMaster[®] device.

30 Method SC1

Column: 20 g pre-packed silica gel cartridges, flow: 10 ml/min; eluent A: heptane; eluent B: ethyl acetate; gradient: 100 % A for 5 min, then from 100 % A to 90 % A +

10 % B in 2 min, then 90 % A + 10 % B for 10 min, then from 90 % A + 10 % B to 80 % A + 20 % B in 3 min, then 80 % A + 20 % B for 10 min, then from 80 % A + 20 % B to 70 % A + 30 % B in 3 min, then 70 % A + 30 % B for 10 min

- 5 The prepared compounds were in general characterized by spectroscopic data and chromatographic data, in particular mass spectra (MS) and HPLC retention times (Rt; in min) which were obtained by combined analytical HPLC/MS characterization (LC/MS), and/or nuclear magnetic resonance (NMR) spectra. In the NMR characterization, the chemical shift δ (in ppm), the number of hydrogen atoms and
- 10 the multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, dt = double triplet, q = quartet, m = multiplet; br = broad) of the peaks is given. In the MS characterization, in general the mass number (m/z) of the peak of the molecular ion M, e.g. M^+ , or of a related ion such as the ion M+1, e.g. $[M+1]^+$, i.e. the protonated molecular ion $[M+H]^+$, which was formed depending on the ionization method used, is
- 15 given. Generally, the ionization method was electrospray ionization (ESI). The LC/MS conditions used were as follows.

Method LC1

- Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m, 8 nm; flow: 1.0 ml/min;
- 20 eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC2

- 25 Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m, 8 nm; flow: 1.0 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 3.4 min, then 95 % A + 5 % B for 1.0 min; MS ionization method: ESI⁺

30 Method LC3

- Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m, 8 nm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid;

gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC4

- 5 Column: YMC-Pack J'sphere ODS H80, 20 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m; flow: 1.0 ml/min; eluent A: acetonitrile; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 4 % A + 96 % B to 95 % A + 5 % B in 2 min, then 95 % A + 5 % B for 0.4 min; MS ionization method: ESI⁺

10 Method LC5

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m, 8 nm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.5 min; MS ionization method: ESI⁺

15

Method LC6

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m, 8 nm; flow: 1.0 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 2 % A + 98 % B to 95 % A + 5 % B in 5 min, then 95 % A + 5 % B for 1.25 min; MS

- 20 ionization method: ESI⁺

Method LC7

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m, 8 nm; flow: 1 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % formic acid; eluent B: water + 0.05 % formic acid;

- 25 gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC8

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 μ m, 8 nm; flow: 1 ml/min;

- 30 eluent A: acetonitrile + 0.05 % formic acid; eluent B: water + 0.05 % formic acid; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.5 min, then from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 3 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC9

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 3 % A + 97 % B to 60 % A + 40 % B in 3.5 min, then from 60 % A + 40 % B to 98 % A + 2 % B in 0.5 min, then 98 % A + 2 % B for 1 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC10

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.3 min, then from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 3.2 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC11

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 µm, 8 nm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 3.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC12

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 µm, 8 nm; flow: 1.0 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 3.7 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC13

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 µm, 8 nm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.7 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC14

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.2 min, then from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.2 min, then 95 % A + 5 % B for 1 min; MS ionization method: ESI⁺

5

Method LC15

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.2 min, then from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.2 min, then 95 % A + 5 % B for 1.1 min; MS ionization method: ESI⁺

10

Method LC16

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 2.6 min, then 95 % A + 5 % B for 0.4 min; MS ionization method: ESI⁺

15

Method LC17

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 3.3 min, then 95 % A + 5 % B for 0.55 min; MS ionization method: ESI⁺

20

Method LC18

Column: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2.1 mm i.d., S-4 µm, 8 nm; flow: 1.0 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 2 % A + 98 % B for 1 min, then from 2 % A + 98 % B to 95 % A + 5 % B in 4 min, then 95 % A + 5 % B for 1.25 min; MS ionization method: ESI⁺

25

Method LC19

Column: Merck Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; flow: 2.0 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 2 % A + 98 %

30

B for 0.2 min, then from 2 % A + 98 % B to 98 % A + 2 % B in 2.2 min, then 98 % A + 2 % B for 0.8 min; MS ionization method: ESI⁺

Method LC20

- 5 Column: Merck Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; flow: 2.4 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 2 % A + 98 % B for 0.2 min, then from 2 % A + 98 % B to 98 % A + 2 % B in 2.2 min, then 98 % A + 2 % B for 0.8 min; MS ionization method: ESI⁺

10 Method LC21

Column: Waters UPLC BEH XBridge C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 μ m; flow: 0.9 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B in 1.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.6 min; MS ionization method: ESI⁺

15

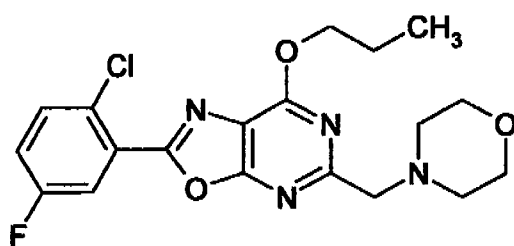
Method LC22

Column: Waters UPLC BEH XBridge C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 μ m; flow: 0.9 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.035 % formic acid; eluent B: water + 0.5 % formic acid; gradient: from 5 % A + 95 % B to 60 % A + 40 % B in 2.1 min, then from 60 % A + 40 % B to 95 % A + 5 % B in 0.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.6 min; MS ionization method: ESI⁺

20

Example 1

- 25 2-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine



(a) 2-(2-Chloro-5-fluoro-benzoylamino)malonic acid diethyl ester

A solution of 24.4 g of 2-chloro-5-fluoro-benzoyl chloride in 100 ml of dichloromethane was added dropwise to a solution of 26.8 g of aminomalonic acid diethyl ester hydrochloride and 38.6 ml of triethylamine in 50 ml of dichloromethane with cooling in an ice bath. The reaction mixture was stirred for 2 h while the temperature was maintained at 0-5 °C. Then 100 ml of water were added slowly. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted twice with 100 ml of dichloromethane. The combined organic phases were dried with sodium sulfate, filtered and evaporated to give 39.3 g of the crude title compound.

(b) 2-Chloro-5-fluoro-N-(4,6-dihydroxy-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-benzamide

1.5 equivalents of sodium methoxide (30 % in methanol) were added to a suspension of 13.4 g of acetamidine hydrochloride in 150 ml of ethanol. The precipitate was filtered off and washed with 100 ml of ethanol. Additional 1.5 equivalents of sodium methoxide (30 % in methanol) were added to the filtrate. Then a solution of 39.3 g of 2-(2-chloro-5-fluoro-benzoylamino)malonic acid diethyl ester in 100 ml of ethanol was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 2 h. After cooling to 0 °C for 30 min, the precipitate was filtered off with suction, washed with 100 ml of a solution of hydrogen chloride in isopropanol and dried to give 35.7 g of the title compound.

(c) 2-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-5-methyl-6H-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-one

22.2 g of phosphorus pentachloride were added to a suspension of the product obtained in step (b) in 300 ml of dry chloroform. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then another 22.2 g of phosphorus pentachloride were added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 4 h. After cooling to room temperature, the precipitate was filtered off, washed with a little dichloromethane and dried to give 30.2 g of the crude title compound.

(d) 2-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-5-methyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

26.2 g of potassium carbonate and 6.4 g of 1-bromo-propane were added to a solution of 15 g of 2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-5-methyl-6H-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-one in 150 ml of dimethylformamide. The suspension was stirred at 60 °C for 72 h. After cooling, the mixture was poured onto 300 ml of water. The precipitate was
5 filtered off by suction. The obtained mixture of regioisomers was separated by silica gel chromatography (method SC1). Besides 3.3 g of 2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-5-methyl-6-propyl-6H-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-one, 3.2 g of the title compound were obtained.

LC/MS (method LC1): Rt = 2.26 min; m/z = 322.01 [M+H]⁺

10

(e) 5-Bromomethyl-2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine
A mixture of 1 g of 2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-5-methyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, 609 mg of N-bromosuccinimide and 25 mg of azobisisobutyronitrile in 30 ml of tetrachloromethane was heated to reflux for 72 h. After evaporation to dryness and
15 purification by silica gel chromatography (method SC1), 1.65 g of a mixture of the 5-bromomethyl compound and the 5-dibromomethyl compound were obtained.

3.1 g of diethyl phosphite and 2.9 g of ethyldiisopropylamine were added to a solution of 1.5 g of the obtained mixture in 50 ml of tetrahydrofuran at 0 °C. The reaction
20 mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Then 20 ml of a half-saturated solution of sodium hydrogencarbonate were added and the mixture was extracted twice with 30 ml each of diethyl ether. The combined organic phases were dried with sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. Silica gel chromatography (method SC1) of the residue yielded 400 mg of the title compound.

25 LC/MS (method LC1): Rt = 2.39 min; m/z = 399.95 [M+H]⁺

(f) 2-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

A mixture of 130 mg of 5-bromomethyl-2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, 33.9 mg of morpholine and 135 mg of potassium carbonate
30 in 3 ml of dimethylformamide was stirred at room temperature for 4 h. Then 50 ml water and 50 ml of dichloromethane were added. The phases were separated and

the aqueous layer was extracted with 50 ml of dichloromethane. The combined organic layers were dried with sodium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method HPLC1) to give 72 mg of the title compound in the form of 2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-

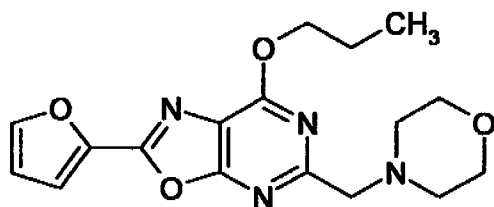
5 propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine trifluoroacetic acid salt.

LC/MS (method LC1): $R_t = 1.35$ min; $m/z = 407.14$ $[M+H]^+$

Example 2

2-Furan-2-yl-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

10



(a) 5-Bromomethyl-2-furan-2-yl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine and 2-(5-bromo-furan-2-yl)-5-bromomethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

15 A mixture of 5.4 g of 2-furan-2-yl-5-methyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine (prepared in analogy to the procedures described in example 1, steps (a) to (d)), 4.1 g of N-bromosuccinimide and 171 mg of azobisisobutyronitrile in 75 ml of tetrachloromethane was heated under reflux for 3 h. Then additional 6.2 g of N-bromosuccinimide and 257 mg of azobisisobutyronitrile were added, and the reaction
20 mixture was heated under reflux for 3 days. After cooling, the precipitate was filtered off and washed with tetrachloromethane. 10.4 g of a mixture of the 5-bromomethyl compound and the 5-dibromomethyl compound, in which the furanyl groups had in part been brominated in position 5, were obtained.

25 19.3 ml of diethyl phosphite and 25.6 g of ethyldiisopropylamine were added at 0 °C to a solution of 10.4 g of the obtained mixture in 200 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then at room temperature for 16 h. Then 200 ml of a half-saturated solution of sodium hydrogencarbonate were added,

and the mixture was extracted twice with 100 ml each of diethyl ether. The combined organic layers were dried with sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo.

Chromatography of the residue (silica gel, ethyl acetate/n-heptane, 8:2) yielded 8.3 g of a mixture of 5-bromomethyl-2-furan-2-yl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine and
5 2-(5-bromo-furan-2-yl)-5-bromomethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine as a light yellow solid.

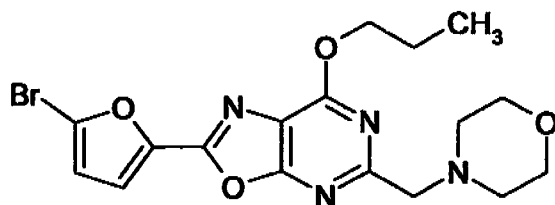
(b) 2-Furan-2-yl-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

91.5 mg of morpholine and 207 mg of potassium carbonate were added to a solution
10 of 169 mg of the mixture of 5-bromomethyl-2-furan-2-yl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine and 2-(5-bromo-furan-2-yl)-5-bromomethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine obtained in step (a) in 3 ml of dimethylformamide. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. Then 50 ml each of water and ethyl acetate were added, the mixture was filtered through a Varian ChemElut cartridge, the
15 cartridge washed with 10 ml of ethyl acetate, and the combined filtrates were evaporated to dryness in vacuo. Preparative HPLC (method HPLC1) of the residue yielded 41 mg of 2-(5-bromo-furan-2-yl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine (example 3) and 25 mg of the title compound in the form of
20 2-furan-2-yl-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine trifluoroacetic acid salt.

LC/MS (method LC1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 345.11$ $[M+H]^+$

Example 3

2-(5-Bromo-furan-2-yl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine



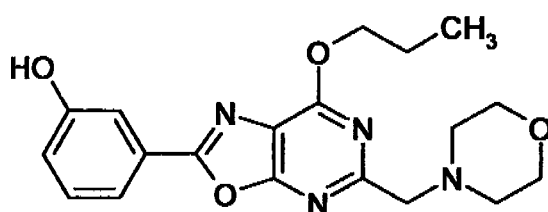
The title compound was prepared as described in example 2 and obtained in the form of 2-(5-bromo-furan-2-yl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine trifluoroacetic acid salt. Yield: 41 mg.

LC/MS (method LC1): Rt = 1.26 min; m/z = 423.03 [M+H]⁺

5

Example 4

3-(5-Morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-phenol



10

1.25 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane were slowly added to a solution of 160 mg of 2-(3-methoxy-phenyl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine in 5 ml of dichloromethane at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and at room temperature for 1 h. The mixture was cautiously neutralized with a saturated solution of sodium hydrogencarbonate. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted two times with dichloromethane. The combined organic layers were dried with sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (method HPLC1) to give 23 mg of the title compound in the form of 3-(5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-phenol trifluoroacetic acid salt.

15

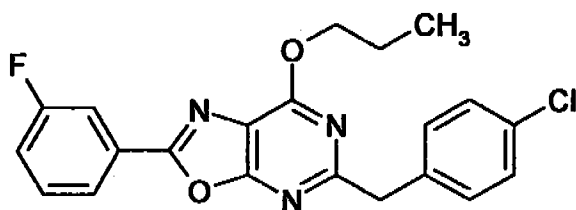
20

LC/MS (method LC2): Rt = 1.17 min; m/z = 371.18 [M+H]⁺

Example 5

5-(4-Chloro-benzyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

25



(a) 2-(3-Fluoro-benzoylamino)-malonic acid diethyl ester

36.1 ml of triethylamine were added to a solution of 25 g of aminomalonic acid diethyl ester hydrochloride in 200 ml of dichloromethane with cooling in an ice bath. Then a solution of 18.7 g of 3-fluoro-benzoyl chloride in 100 ml of dichloromethane was added dropwise. After stirring for 2 h at 0 °C, 100 ml of water were added dropwise. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with 100 ml of dichloromethane. The combined organic layers were dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to give 33.2 g of the crude title compound.

(b) N-[2-(4-Chloro-benzyl)-4,6-dihydroxy-pyrimidin-5-yl]-3-fluoro-benzamide hydrochloride

2.25 g of sodium were dissolved in 140 ml of ethanol at 60 °C to give a solution of sodium ethoxide. 6.9 g of 2-(4-chloro-phenyl)acetamidine hydrochloride were added while the temperature was maintained at 60 °C. The mixture was stirred for 10 min, and then a solution of 10 g of 2-(3-fluoro-benzoylamino)-malonic acid diethyl ester in 20 ml of ethanol was added. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 3 h and then evaporated to dryness. The residue was dissolved in the minimum amount of water, and the pH was adjusted to 1-2 by addition of concentrated aqueous hydrochloric acid. The precipitate was filtered off and dried in an infrared dryer until constant weight. 8.9 g of the title compound were obtained.

(c) 5-(4-Chloro-benzyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-6H-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-one

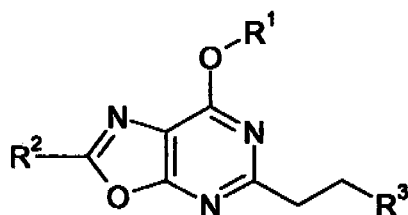
7.4 g of phosphorus pentachloride were added at 60 °C to a suspension of 8.9 g of N-[2-(4-chloro-benzyl)-4,6-dihydroxy-pyrimidin-5-yl]-3-fluoro-benzamide hydrochloride in 100 ml of dry chloroform. After heating at 60 °C for several hours, 5.5 g of phosphorus oxychloride were added and the reaction mixture was stirred at

75 °C for 20 h. After cooling to room temperature, the precipitate was filtered off and purified by silica gel chromatography (gradient from ethyl acetate to dichloromethane to dichloromethane/methanol 3:1). The product fractions were evaporated and the residue washed with chloroform and water and dried in an infrared dryer until
5 constant weight to give 0.47 g of the title compound.

(d) 5-(4-Chloro-benzyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine
28 mg of potassium carbonate and 21 mg of 1-bromo-propane were added to a solution of 60 mg of 5-(4-chloro-benzyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-6H-oxazolo[5,4-d]pyri-
10 midin-7-one in 3 ml of dimethylformamide, and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h. After cooling, the mixture was subjected to chromatography (silica gel, gradient from heptane to heptane/ethyl acetate 3:1). 15 mg of the title compound were obtained.

LC/MS (method LC1): Rt = 2.62 min; m/z = 398.21 [M+H]⁺

Analogously to the preparation of the compound of example 5, the example
compounds of the formula Iu listed in Table 1 were prepared. They can be referred to
as 2-(R²)-5-[2-(R³)-ethyl]-7-(R¹-oxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, allowing for necessary
adaptations in view of the rules of nomenclature, for example as 5-[2-(4-methoxy-
20 phenyl)-ethyl]-2-(3-methyl-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine in the case of
the compound of example 8.



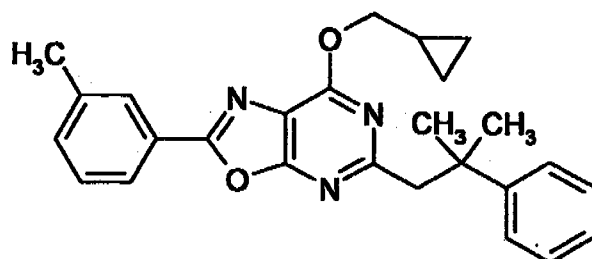
Iu

Table 1. Example compounds of the formula Iu

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
6	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.75	412.12
7	cyclopropyl-methyl	3-fluoro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.72	424.1
8	n-propyl	3-methyl-phenyl	4-methoxy-phenyl	LC9	5.52	404.22

Example 9

5 7-Cyclopropylmethoxy-5-(2-methyl-2-phenyl-propyl)-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine



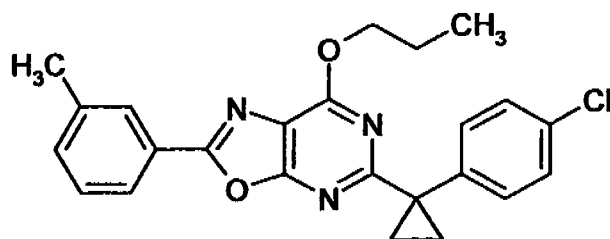
10 The title compound was prepared analogously to the preparation of the compound of example 5.

LC/MS (method LC9): Rt = 5.70 min; m/z = 414.3 [M+H]⁺

Example 10

15 5-[1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

145

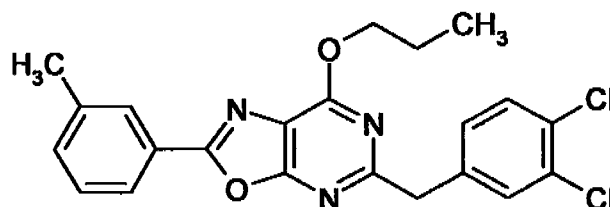


The title compound was prepared analogously to the preparation of the compound of example 5.

5 LC/MS (method LC9): $R_t = 5.90$ min; $m/z = 420.22$ $[M+H]^+$

Example 11

5-(3,4-Dichloro-benzyl)-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine



10

(a) 2-(3-Methyl-benzoylamino)malonic acid diethyl ester

41.1 g of aminomalonic acid diethyl ester hydrochloride were dissolved in 200 ml of dichloromethane, and 80.7 ml of triethylamine were added with cooling in an ice bath.

15 A solution of 30 g of 3-methyl-benzoyl chloride in 200 ml of dichloromethane was slowly added dropwise. After 2 h at 0 °C, 100 ml of water were added dropwise. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with 100 ml of dichloromethane. The combined organic phases were dried with sodium sulfate, filtered and evaporated to give 54 g of the crude title compound.

20

(b) N-(4,6-Dihydroxy-2-mercapto-pyrimidin-5-yl)-3-methyl-benzamide

1.5 equivalents of sodium methoxide (30 % in methanol) were added to 7.79 g of thiourea in 150 ml of absolute ethanol. A solution of 30 g of 2-(3-methyl-benzoylamino)malonic acid diethyl ester in 100 ml of absolute ethanol was added

dropwise, and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 2 h. Then the mixture was cooled to 0 °C for 30 min, and the precipitate was filtered off with suction, washed and dried. 28.6 g of the crude title compound were obtained.

5 (c) N-(4,6-Dihydroxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-3-methyl-benzamide

28.6 g of N-(4,6-dihydroxy-2-mercapto-pyrimidin-5-yl)-3-methyl-benzamide in 280 ml of water were cooled to 0 °C. With cooling, 10.3 g of sodium hydroxide were added, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then a solution of 6.4 ml of iodomethane in 108 ml of N-methylpyrrolidin-2-one was added. After completion of the reaction (6 h), the mixture was acidified with 6 N hydrochloric acid, and the precipitate filtered off and dried. 21.3 g of the title compound were obtained.

(d) 5-Methylsulfanyl-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-ol

21 g of N-(4,6-dihydroxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-3-methyl-benzamide in 100 ml of phosphorus oxychloride were heated to 70 °C for 3 h. After cooling, the mixture was poured into 500 ml of diethyl ether. The precipitate was filtered off and washed with diethyl ether. 7.6 g of the title compound were obtained.

LC/MS (method LC1): Rt = 1.62 min; m/z = 274.10 [M+H]⁺

20 (e) 5-Methylsulfanyl-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

7.1 g of 5-methylsulfanyl-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-ol were dissolved in 50 ml of dimethylformamide, and 14.4 g of potassium carbonate and then 3.2 g of 1-bromo-propane were added. The suspension was stirred at 60 °C for 5 h and then, after cooling, poured onto 150 ml of water. The precipitate was filtered off with suction. The obtained mixture of regioisomers was separated by silica gel chromatography (method SC1). Besides 2.3 g of 5-methylsulfanyl-6-propyl-2-(3-methyl-phenyl)-6H-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-one (LC/MS (method LC1): Rt = 2.16 min; m/z = 316.14 [M+H]⁺), 3.4 g of the title compound were obtained.

LC/MS (method LC1): Rt = 2.54 min; m/z = 316.14 [M+H]⁺

30

(f) 5-Methanesulfonyl-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

3.9 g of 5-methylsulfanyl-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine were dissolved in 100 ml of dichloromethane, 6.4 g of 3-chloroperbenzoic acid were added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The precipitate was filtered off and washed with dichloromethane. The combined filtrates were washed two times with 100 ml each of an aqueous 0.1 N sodium hydroxide solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. 4.1 g of the title compound were obtained.

LC/MS (method LC1): Rt = 1.96 min; m/z = 348.07 [M+H]⁺

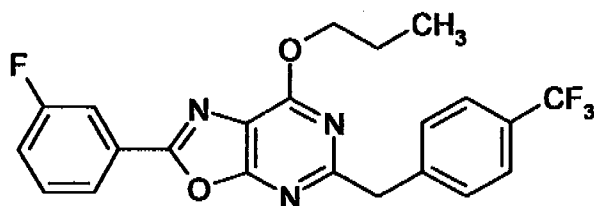
- 10 (g) 5-(3,4-Dichloro-benzyl)-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine
100 mg of 3,4-dichloro-benzyl bromide were dissolved in 5 ml of diethyl ether, 11 mg of magnesium turnings were added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the solution was decanted from the solids and added to a solution of 100 mg of 5-methanesulfonyl-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine in 3 ml of dioxane. The reaction mixture was heated to 30 °C for 4 h. After cooling, the mixture was evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography (method SC1) and subsequently by preparative HPLC (method HPLC2). 17 mg of the title compound were obtained.

LC/MS (method LC2): Rt = 3.67 min; m/z = 428.26 [M+H]⁺

20

Example 12

2-(3-Fluoro-phenyl)-7-propoxy-5-(4-trifluoromethyl-benzyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine



25

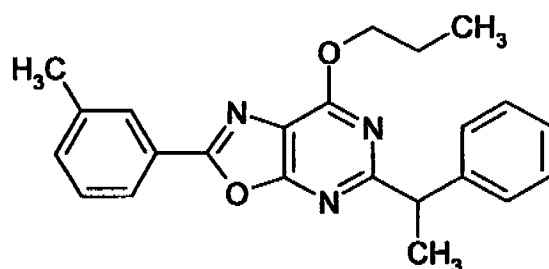
146.5 mg of 5-bromomethyl-2-(3-fluoro-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine and 114 mg of 4-trifluoromethyl-benzenboronic acid were dissolved in 3 ml of toluene. 170 mg of tripotassium phosphate and 11.2 mg of tricyclohexylphosphine

were added, and argon was bubbled through the mixture for 10 min. Then 4.5 mg of palladium(II) acetate were added, and the reaction mixture was heated to reflux for 8 h under argon. After cooling, ethyl acetate and water were added. The mixture was filtered through a ChemElut cartridge and the cartridge washed with ethyl acetate.

- 5 The combined filtrates were evaporated in vacuo and the residue purified by preparative HPLC (method HPLC2). 23 mg of the title compound were obtained.
LC/MS (method LC1): $R_t = 2.67$ min; $m/z = 432.20$ $[M+H]^+$

Example 13

- 10 5-(1-Phenyl-ethyl)-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine



(a) 5-(1-Phenyl-vinyl)-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

- 15 298 mg of 1-phenyl-vinylmagnesium bromide were added to a solution of 500 mg of 5-methanesulfonyl-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine (example 5, step (f)) and 61 mg of lithium chloride in 20 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred for 1 h. Then 100 ml of ethyl acetate were added. The solution was extracted with 1 N hydrochloric acid, dried over sodium sulfate, filtered and
20 evaporated in vacuo to give the crude title compound.

(b) 5-(1-Phenyl-ethyl)-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

- The 5-(1-phenyl-vinyl)-7-propoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine obtained in step (a) was dissolved in 20 ml of methanol. 10 % palladium on charcoal
25 was added and the mixture was hydrogenated under a hydrogen pressure of about 1 bar. After 5 h the catalyst was filtered off and the solvents were removed in vacuo.

Preparative HPLC (method HPLC2) of the residue yielded 125 mg of the title compound.

LC/MS (method LC6): Rt = 4.94 min; m/z = 374.22 [M+H]⁺

- 5 Analogously to the preparation of the compound of example 13, the example compounds of the formula Iv listed in Table 2 were prepared. They can be referred to as 2-(R²)-5-[1-(R³)-ethyl]-7-(R¹-oxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, allowing for necessary adaptations in view of the rules of nomenclature, for example as 7-ethoxy-2-(3-fluoro-phenyl)-5-(1-phenyl-ethyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine in the case of the compound of
- 10 example 15.

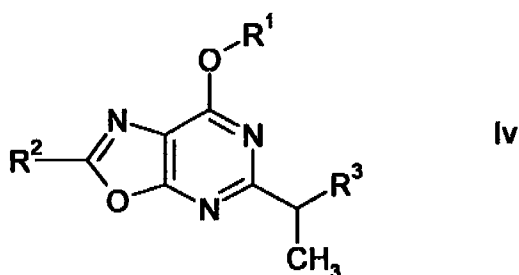
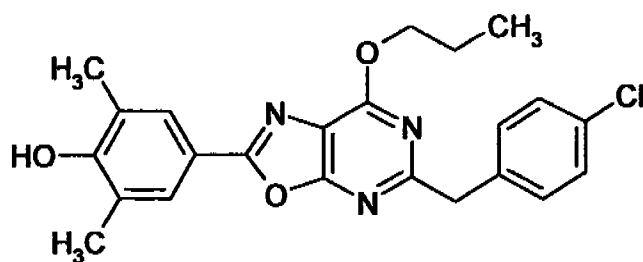


Table 2. Example compounds of the formula Iv

Exam- ple	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
14	n-propyl	3-fluoro-phenyl	phenyl	LC6	4.85	378.2
15	ethyl	3-fluoro-phenyl	phenyl	LC9	5.38	364.2
16	cyclopropyl- methyl	3-methyl-phenyl	phenyl	LC9	5.55	386.3

Example 17

4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenol



20 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane was added to 435 mg of 5-(4-chloro-benzyl)-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-

5 d]pyrimidine (example 168, prepared analogously to the preparation of the compound of example 5). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min.

Upon completion of the reaction the solution was cooled with ice and a saturated sodium hydrogencarbonate solution was added until the pH was adjusted to 7.

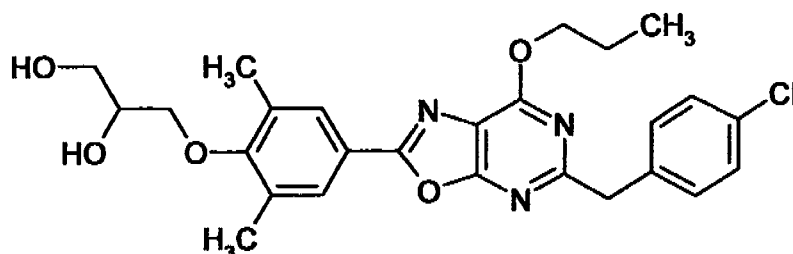
Filtration of the precipitate yielded the crude product which was purified by

10 preparative HPLC (method HPLC2) to give 263 mg of the title compound.

LC/MS (method LC6): Rt = 4.73 min; m/z = 424.2 [M+H]⁺

Example 18

3-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
15 phenoxy}-propane-1,2-diol



(a) 5-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-3,5-dimethyl-
20 phenyl]-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

A suspension of 0.736 mmol of polystyrene-bound triphenylphosphine (Argonaut) and 128 mg of diethyl azodicarboxylate in 10 ml of tetrahydrofuran was stirred for 15 min at 0 °C. Then 260 mg of 4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyri-

midin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenol, 81 mg of (2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol and 85 μ l of triethylamine were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then another 81 mg of (2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol, 0.736 mmol of polystyrene-bound triphenylphosphine and 128 mg of diethyl azodicarboxylate were added and the reaction mixture was stirred for 18 h. The polymer was filtered off and washed thoroughly with tetrahydrofuran. The solvent was removed in vacuo and the title compound isolated by silica gel chromatography (method SC1) and then by preparative HPLC (method HPLC2).

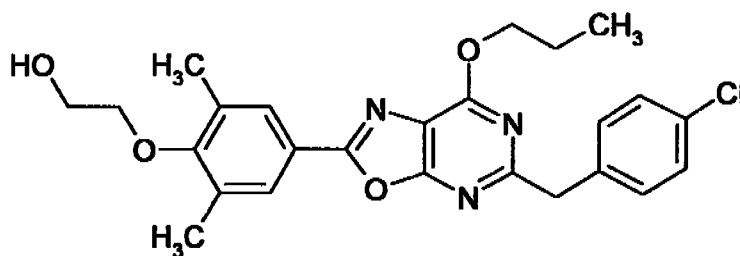
10 (b) 3-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-propane-1,2-diol

The 5-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine obtained in step (a) was dissolved in 6 ml of dichloromethane and 2 ml of trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. Then the solvents were removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (method HPLC1). 4.1 mg of the title compound were obtained.

LC/MS (method LC9): $R_t = 5.01$ min; $m/z = 498.25$ $[M+H]^+$

20 Example 19

2-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-ethanol



25

130 mg of potassium carbonate and 32.4 mg of 2-bromo-ethanol were added to a solution of 100 mg of 4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-

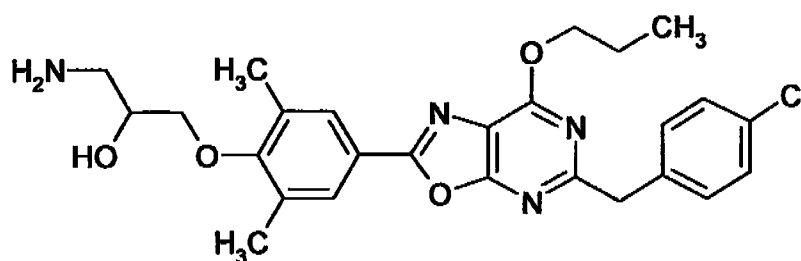
2,6-dimethyl-phenol in 3 ml of dimethylformamide. The reaction mixture was heated to 60 °C for 3 h. After filtration, the solvent was removed in vacuo. Preparative HPLC (method HPLC1) of the residue yielded 5.4 mg of the title compound.

LC/MS (method LC9): Rt = 5.14 min; m/z = 468.37 [M+H]⁺

5

Example 20

1-Amino-3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-propan-2-ol



10

(a) 5-(4-Chloro-benzyl)-2-(3,5-dimethyl-4-oxiranylmethoxy-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

A mixture of 218.5 µl of epichlorohydrine and 370 mg of 4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenol in 4.4 ml of isopropanol and 1.2 ml of an aqueous 3 N sodium hydroxide solution was heated to 50 °C for 8 h. Then ethyl acetate and water were added and the layers were separated. The organic layer was extracted with water, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo to give 410 mg of the crude title compound which was used in the next step without further purification.

20

(b) 1-Amino-3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-propan-2-ol

5 ml of a 7 N solution of ammonia in methanol were added to 100 mg of crude 5-(4-chloro-benzyl)-2-(3,5-dimethyl-4-oxiranylmethoxy-phenyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine. The mixture was heated to 60 °C for 6 h. Then the solvent was

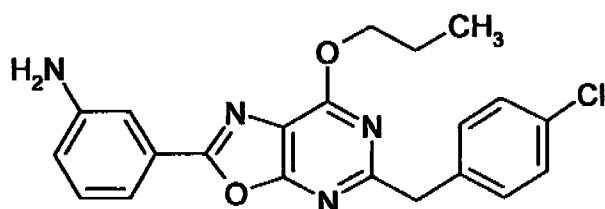
25

removed in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography (method SC1) to give 44 mg of the title compound.

LC/MS (method LC10): Rt = 3.54 min; m/z = 497.11 [M+H]⁺

5 Example 21

3-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-phenylamine



10 (a) 5-Amino-2-(4-chloro-benzyl)-pyrimidine-4,6-diol

18.75 ml of a solution of sodium methoxide (30 % in methanol) were added to a suspension of 8.43 g of 4-chloro-phenyl-acetamidine hydrochloride in 25 ml of ethanol. The precipitate was filtered off and washed with 25 ml of ethanol. The resulting solution was added dropwise to 13.76 g of aminomalononic acid diethylester hydrochloride and 18.75 ml of a solution of sodium methoxide (30 % in methanol) in 50 ml ethanol. The reaction mixture was stirred for 2 h at 60 °C. After cooling to room temperature the precipitate was filtered off. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give 12.5 g of the title compound as a light brown solid which was used without further purification.

20 LC/MS (method LC4): Rt = 0.66 min; m/z = 251.9 [M+H]⁺

(b) 5-(4-Chloro-benzyl)-2-methylsulfanyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-ol

3 ml of thiophosgene were added slowly to a suspension of 9.65 g of 5-amino-2-(4-chloro-benzyl)-pyrimidine-4,6-diol and 5.3 g of potassium carbonate in 75 ml of N-methyl-pyrrolidin-2-one (NMP) while maintaining the temperature below 10 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0-10 °C. Then 300 ml of water were added and the resulting solution was extracted three times with 200 ml of dichloromethane and three times with 200 ml of a mixture of dichloromethane and isopropanol (3:1). The

combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The solvents were removed in vacuo to yield approximately 7 g of 5-(4-chloro-benzyl)-2-mercapto-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-ol as a solution in NMP. 45 ml of NMP and a solution of 2.38 g of sodium hydroxide in 64 ml of water were added at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C while the color changed to brown. Then a solution of 1.5 ml of iodomethane in 1.5 ml of NMP was added dropwise. After stirring at 0 °C for 90 min the reaction was complete. The solution was extracted twice with 80 ml of ethyl acetate, and the combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The solvents were removed in vacuo to yield 2.2 g of the title compound as a brown solid.

LC/MS (method LC4): Rt = 1.36 min; m/z = 307.9 [M+H]⁺

(c) 5-(4-Chloro-benzyl)-2-methylsulfanyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

A suspension of 8.7 mmol of polystyrene-bound triphenylphosphine (Argonaut) and 1.5 g of diethyl azodicarboxylate (DEAD) in 55 ml of tetrahydrofuran was stirred for 15 min at 0 °C. Then 2.2 g of 5-(4-chloro-benzyl)-2-methylsulfanyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-ol, 0.65 ml of propan-1-ol and 1 ml of triethylamine were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The polymer was filtered off and washed thoroughly with tetrahydrofuran. The solvent was removed in vacuo and the title compound isolated by silica gel chromatography (method SC1).

LC/MS (method LC4): Rt = 2.06 min; m/z = 349.9 [M+H]⁺

(d) 3-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-phenylamine

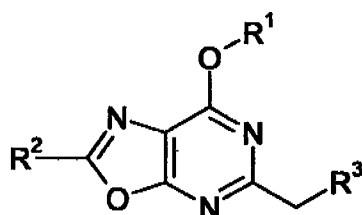
Under argon atmosphere, 13.1 mg of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium and 13.3 mg of tri(furan-2-yl)phosphine were added to a solution of 125 mg of 5-(4-chloro-benzyl)-2-methylsulfanyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, 81.7 mg of copper(I) thiophene-2-carboxylate and 58.7 mg of 3-amino-benzeneboronic acid in 3.5 ml of tetrahydrofuran. The mixture was heated to 80 °C for 2 h in a microwave reactor (CEM Discover). After cooling, 3 ml of water and 3 ml of ethyl acetate were added.

The mixture was filtered through a ChemElut cartridge and the cartridge washed with ethyl acetate. The combined filtrates were evaporated in vacuo. Preparative HPLC (method HPLC1) of the residue yielded 44 mg of the title compound in the form of the

3-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-phenylamine
trifluoroacetic acid salt.

LC/MS (method LC8): Rt = 2.71 min; m/z = 436.16 [M+CH₃CN+H]⁺

- 5 Analogously to the preparation of the compounds of the above examples, the example compounds of the formula lw listed in Table 3 were prepared. They can be referred to as 2-(R²)-5-(R³-methyl)-7-(R¹-oxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, allowing for necessary adaptations in view of the rules of nomenclature, for example as 5-(4-chloro-benzyl)-7-cyclopropylmethoxy-2-(3-methyl-phenyl)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine in
- 10 the case of the compound of example 105. In part, they were obtained in the form of their trifluoroacetic acid salt.



lw

15 Table 3. Example compounds of the formula lw

Exam- ple	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
22	n-propyl	2-chloro-5-fluoro- phenyl	4,4-difluoro- piperidin-1-yl	LC1	1.47	441.13
23	n-propyl	2-chloro-5-fluoro- phenyl	[1,4]oxazepan-4- yl	LC1	1.35	421.19
24	n-propyl	3,5-difluoro- phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.27	391.05
25	n-propyl	3,5-difluoro- phenyl	4,4-difluoro- piperidin-1-yl	LC1	1.38	425.00

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
26	n-propyl	3,5-difluoro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.31	405.05
27	n-propyl	3-chloro-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.40	389.04
28	n-propyl	3-chloro-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.48	423.00
29	n-propyl	3-chloro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.36	403.04
30	n-propyl	3-fluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.40	373.06
31	3-fluoro-propyl	3-fluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC2	1.95	391.30
32	2-fluoro-ethyl	3-fluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC2	2.23	377.21
33	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.41	407.15
34	n-propyl	3-fluoro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.30	387.18
35	n-propyl	3-methoxy-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.31	385.04
36	n-propyl	3-methoxy-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.46	419.11
37	n-propyl	3-methoxy-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.32	399.15
38	n-propyl	3-methyl-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.36	369.08
39	n-propyl	5-fluoro-pyridin-3-yl	morpholin-4-yl	LC1	1.13	374.16

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
40	n-propyl	5-fluoro-pyridin-3-yl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.20	408.16
41	n-propyl	phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.23	355.20
42	n-propyl	phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.37	389.20
43	n-propyl	phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.22	369.09
44	n-propyl	3-fluoro-phenyl	[1,2,3]triazol-1-yl	LC3	2.13	396.46 (1)
45	n-propyl	3-fluoro-phenyl	1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl	LC1	1.66	421.16
46	n-propyl	3-fluoro-phenyl	1-oxo-thiomorpholin-4-yl	LC1	1.23	405.15
47	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2,6-dimethyl-morpholin-4-yl	LC1	1.68	401.08
48	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2-methyl-imidazol-1-yl	LC1	1.39	368.04
49	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-yl	LC1	1.28	385.17
50	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3,3-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.46	407.32
51	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-hydroxycarbonyl-azetidin-1-yl	LC2	1.28	387.30

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
52	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-methoxycarbonyl-azetidin-1-yl	LC1	1.39	401.21
53	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl	LC1	1.73	400.14
54	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-hydroxymethyl-imidazol-1-yl	LC3	1.48	384.44
55	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl	LC1	1.41	450.38
56	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-methoxycarbonyl-imidazol-1-yl	LC1	1.53	412.01
57	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-methyl-imidazol-1-yl	LC1	1.43	368.03
58	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-methyl-pyrazol-1-yl	LC1	2.01	368.16
59	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-phenyl-imidazol-1-yl	LC1	1.62	430.39
60	n-propyl	3-fluoro-phenyl	5-methoxycarbonyl-imidazol-1-yl	LC1	1.53	412.01
61	n-propyl	3-fluoro-phenyl	imidazol-1-yl	LC1	1.39	354.14
62	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3,5-dioxo-morpholin-4-yl	LC1	1.92	401.06
63	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2,6-dioxo-piperidin-1-yl	LC1	1.87	399.15
64	n-propyl	3-fluoro-phenyl	thiazolidin-3-yl	LC1	1.73	375.02

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
65	n-propyl	3-fluoro-phenyl	thiomorpholin-4-yl	LC1	1.40	389.16
66	n-propyl	3,4-difluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.33	391.05
67	n-propyl	3,4-difluoro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.35	405.04
68	n-propyl	3,4-difluoro-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.47	425.04
69	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-fluoro-piperidin-1-yl	LC2	1.49	389.09
70	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-fluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.37	389.14
71	n-propyl	2-chloro-pyridin-4-yl	morpholin-4-yl	LC2	1.32	390.21
72	n-propyl	3-trifluoromethyl-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.45	423.13
73	n-propyl	3-trifluoromethyl-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.57	457.10
74	n-propyl	3-chloro-6-methoxy-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC2	1.52	433.27
75	n-propyl	3-chloro-6-methoxy-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.35	419.10
76	n-propyl	3-chloro-6-methoxy-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC2	1.68	453.30
77	n-propyl	3,4-dichloro-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.51	423.09

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
78	n-propyl	3,4-dichloro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.51	437.10
79	n-propyl	3,4-dichloro-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.61	457.08
80	n-propyl	2,5-dimethoxy-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.25	429.18
81	n-propyl	2,5-dimethoxy-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.36	449.17
82	n-propyl	2,3,6-trifluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.28	409.08
83	n-propyl	2,3,6-trifluoro-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC2	1.57	443.11
84	n-propyl	2-chloro-4,5-difluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC3	1.49	425.28
85	n-propyl	2-chloro-4,5-difluoro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.38	439.15
86	n-propyl	2,3,6-trifluoro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.30	423.17
87	n-propyl	2-chloro-4,5-difluoro-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC2	1.50	459.13
88	n-propyl	3-fluoro-4-methoxy-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.32	403.22
89	n-propyl	4-chloro-3-fluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC1	1.45	407.20

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
90	n-propyl	4-chloro-3-fluoro-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.57	441.19
91	n-propyl	4-chloro-3-fluoro-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.46	421.19
92	n-propyl	3-fluoro-4-methoxy-phenyl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.30	417.20
93	n-propyl	3-fluoro-4-methoxy-phenyl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.46	437.22
94	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl	LC1	1.50	439.13
95	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2,2-difluoro-pyrrolidin-1-yl	LC1	1.51	393.09
96	n-propyl	furan-2-yl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.26	379.11
97	n-propyl	furan-2-yl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.11	359.15
98	n-propyl	5-bromo-furan-2-yl	4,4-difluoro-piperidin-1-yl	LC1	1.38	457.05
99	n-propyl	5-bromo-furan-2-yl	[1,4]oxazepan-4-yl	LC1	1.28	437.07
100	n-propyl	4-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.73	394.24
101	n-propyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.75	394.23
102	n-propyl	furan-2-yl	4-chloro-phenyl	LC1	2.31	370.19
103	n-propyl	thiophen-2-yl	4-chloro-phenyl	LC1	2.50	386.18

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
104	cyclopropyl-methyl	3-fluoro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.46	410.06
105	cyclopropyl-methyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.67	406.07
106	3-methyl-butyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.96	422.13
107	cyclopentyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.74	420.15
108	n-butyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.71	408.18
109	propargyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.25	390.16
110	cyclopentyl	furan-2-yl	4-chloro-phenyl	LC2	3.27	396.11
111	n-butyl	furan-2-yl	4-chloro-phenyl	LC2	3.25	384.17
112	cyclopentyl	3-fluoro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.60	424.18
113	cyclopentyl	4-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC2	3.72	420.15
114	cyclopentyl	thiophen-2-yl	4-chloro-phenyl	LC2	3.48	412.09
115	n-butyl	thiophen-2-yl	4-chloro-phenyl	LC2	3.47	400.14
116	allyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.70	392.11
117	ethyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.68	380.09
118	2-fluoro-ethyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.48	398.12
119	2-methyl-allyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.80	406.11
120	3-fluoro-propyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.57	412.11
121	but-3-enyl	3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.80	406.11

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
122	n-propyl	pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC1	2.17	381.08
123	propargyl	pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC1	1.94	377.05
124	2-methyl-allyl	pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC1	2.19	393.06
125	3-fluoro-propyl	pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC1	1.97	399.06
126	3-fluoro-propyl	pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC1	1.97	399.06
127	allyl	pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC1	2.08	379.06
128	ethyl	pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC1	2.02	367.11
129	n-propyl	3-methoxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.69	410.1
130	n-propyl	3-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.80	414.02
131	n-propyl	2,5-difluoro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.59	416.09
132	n-propyl	3,4-difluoro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC1	2.62	416.06
133	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2-oxo-3-methyl-benzoimidazol-1-yl	LC2	2.64	434.13
134	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-oxo-3-methoxycarbonyl-piperidin-1-yl	LC5	1.44	443.13
135	n-propyl	3-amino-6-fluoro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC8	2.75	413.13

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
136	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-methyl-phenyl	LC5	2.61	378.13
137	n-propyl	3-dimethylamino-phenyl	4-chloro-phenyl	LC7	2.84	464.07
138	n-propyl	3,5-bis(trifluoro-methyl)-phenyl	4-chloro-phenyl	LC7	2.91	516.07
139	cyclopropyl-methyl	6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC5	2.28	478.17
140	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl	LC5	1.44	401.32
141	allyl	3-fluoro-phenyl	3,4-dichloro-phenyl	LC5	2.68	430.05
142	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2,6-dioxo-4,4-dimethyl-piperidin-1-yl	LC2	2.65	427.14
143	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2-benzyl-pyrrolidin-1-yl	LC5	1.64	447.15
144	n-propyl	3-methyl-phenyl	cyclohexyl	LC6	5.37	366.12
145	n-propyl	3-fluoro-phenyl	4-methoxy-piperidin-1-yl	LC5	1.35	401.14
146	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-benzyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-yl	LC2	2.67	476.16
147	n-propyl	3-fluoro-phenyl	2-thiazol-2-yl-piperidin-1-yl	LC5	1.50	454.11

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
148	n-propyl	6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC5	2.24	466.23
149	n-propyl	3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC7	2.89	408.13
150	n-propyl	3-fluoro-pyridin-4-yl	4-chloro-phenyl	LC7	2.59	440.14 (1)
151	n-propyl	6-methoxy-pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC8	3.32	411.13
152	n-propyl	3-fluoro-4-hydroxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC8	3.04	414.10
153	n-propyl	5-methyl-pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC8	2.83	395.11
154	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl	LC2	1.97	369.2
155	n-propyl	3-fluoro-phenyl	5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl	LC2	1.99	369.26
156	cyclopropyl-methyl	3-methyl-phenyl	cyclohexyl	LC6	5.29	378.16
157	n-propyl	3-fluoro-phenyl	cyclohexyl	LC6	4.77	370.12
158	cyclopropyl-methyl	3-fluoro-phenyl	cyclohexyl	LC6	4.75	382.13
159	n-propyl	3-methyl-phenyl	tetrahydro-pyran-4-yl	LC10	4.12	368.25
160	n-propyl	3-fluoro-phenyl	tetrahydro-pyran-4-yl	LC6	4.22	372.12

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
161	cyclopropyl-methyl	3-fluoro-phenyl	tetrahydro-pyran-4-yl	LC6	4.22	384.10
162	n-propyl	3-methyl-phenyl	cyclobutyl	LC6	5.10	338.10
163	ethyl	3-methyl-phenyl	cyclobutyl	LC9	5.64	324.23
164	ethyl	2-chloro-5-fluoro-phenyl	cyclobutyl	LC10	5.32	362.27
165	cyclopropyl-methyl	3-methyl-phenyl	cyclobutyl	LC9	5.74	350.24
166	n-propyl	3-methyl-phenyl	3,5-dimethoxy-phenyl	LC6	4.65	420.28
167	n-propyl	2-fluoro-5-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	4.87	412.2
168	n-propyl	4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	5.12	438.2
169	n-propyl	4-chloro-3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	5.28	428.2
170	n-propyl	2,3-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	5.69	408.2
171	n-propyl	2-fluoro-3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC10	5.39	412.2
172	n-propyl	4-fluoro-3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC10	5.49	412.2
173	n-propyl	2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-5-yl	4-chloro-phenyl	LC6	3.27	480.3

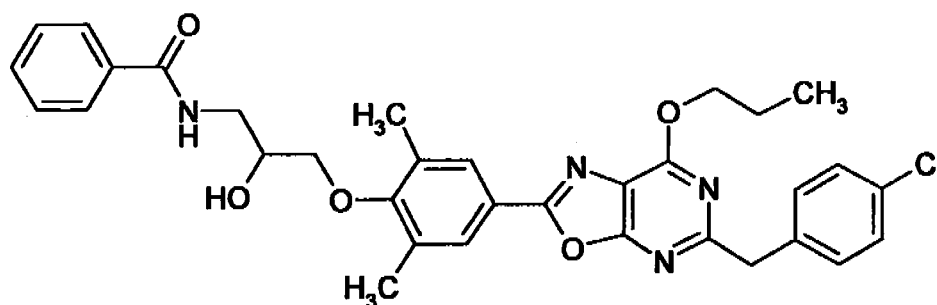
Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
174	n-propyl	pyrimidin-5-yl	4-chloro-phenyl	LC6	4.12	382.2
175	n-propyl	5-acetyl-thiophen-2-yl	4-chloro-phenyl	LC6	4.57	428.1
176	n-propyl	4-methoxy-3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	5.04	424.22
177	n-propyl	5-chloro-2-methoxy-pyridin-4-yl	4-chloro-phenyl	LC9	5.57	445.1
178	n-propyl	4-dimethylamino-3-methyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC10	3.87	437.07
179	n-propyl	3-fluoro-phenyl	(S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl	LC10	2.70	387.09
180	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-carboxy-1,1-dioxoisothiazolidin-2-yl	LC6	3.55	451.1
181	n-propyl	3-fluoro-phenyl	(R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl	LC10	2.69	373.07
182	n-propyl	3-fluoro-phenyl	piperidin-1-yl	LC9	3.50	371.37
183	n-propyl	3-fluoro-phenyl	pyrrolidin-1-yl	LC10	2.88	357.18
184	n-propyl	3-fluoro-phenyl	(S)-3-methyl-morpholin-4-yl	LC10	2.89	387.1
185	n-propyl	3-fluoro-phenyl	(S)-3-hydroxymethyl-morpholin-4-yl	LC10	2.78	403.1
186	isopropyl	3-methyl-phenyl	morpholin-4-yl	LC10	2.79	369.22

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
187	oxetan-3-yl	3-methyl-phenyl	morpholin-4-yl	LC10	2.58	383.17
188	n-propyl	4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl	phenyl	LC9	5.60	404.22
189	isobutyl	3-methoxy-phenyl	phenyl	LC9	5.28	390.31
190	ethyl	4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	5.41	424.23
191	ethyl	4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC10	4.14	410.09
192	n-propyl	4-(3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC10	3.63	525.12
193	n-propyl	4-(2-hydroxy-3-morpholin-4-yl-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC10	3.65	567.11
194	isopropyl	4-(2-hydroxy-3-morpholin-4-yl-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC10	3.51	567.12

(1) [M+CH₃CN+H]⁺

Example 195

N-(3-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-2-hydroxy-propyl)-benzamide

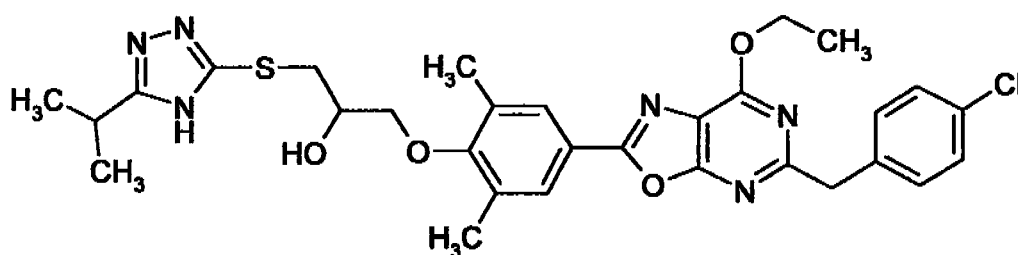


A mixture of 37 mg of benzoic acid, 110 mg of [(benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylene]-dimethyl-ammonium tetrafluoroborate (TBTU), 100 mg of 1-amino-3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-propan-2-ol (example 20) and 104 mg of ethyldiisopropylamine in 2 ml of dimethylformamide was stirred for 16 h at room temperature. After removal of the solvent the product was isolated via preparative HPLC (method HPLC2) to yield 11 mg of the title compound.

LC/MS (method LC6): $R_t = 4.59$ min; $m/z = 601.09$ $[M+H]^+$

Example 196

1-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-3-(5-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propan-2-ol



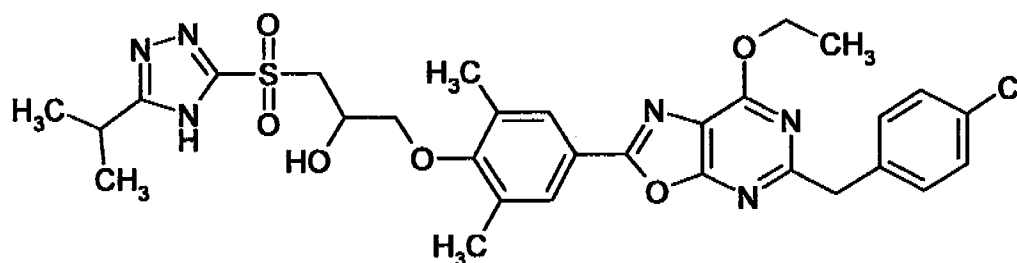
A solution of 300 mg of 5-(4-chloro-benzyl)-2-(3,5-dimethyl-4-oxiranylmethoxy-phenyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine (prepared analogously as described in example 20, step (a)) and 92 mg of 5-isopropyl-4H-[1,2,4]triazole-3-thiol in 3 ml of dimethylformamide was heated for 2 h to 130 °C in a microwave reactor. After

removal of the solvent the product was isolated by preparative HPLC (method HPLC1) to yield 89 mg of the title compound.

LC/MS (method LC19): $R_t = 2.02$ min; $m/z = 609.18$ $[M+H]^+$

5 Example 197

1-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-3-(5-isopropyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-propan-2-ol



10

A solution of 250 mg of 4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-3-(5-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propan-2-ol (example 196) in 20 ml of dichloromethane was cooled to 0 °C, and 177 mg of 3-chloroperbenzoic acid were added portionwise over a period of 15 min. After stirring for additional 30 min, 100 ml of ethyl acetate were added. The organic phase was separated, extracted twice with a 1 N solution of sodium hydroxide, dried with sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The crude product (300 mg) was purified by silica gel chromatography to yield 125 mg of the title compound.

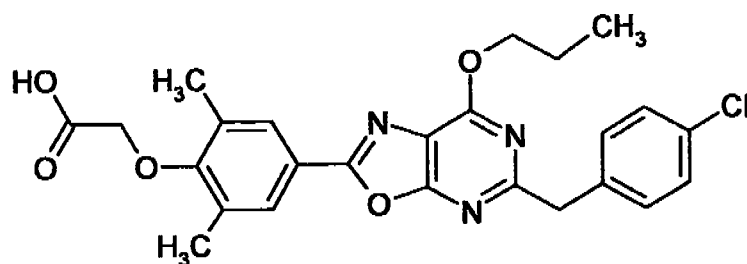
LC/MS (method LC21): $R_t = 1.36$ min; $m/z = 641.29$ $[M+H]^+$

20

Example 198

{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetic acid

171



(a) {4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetic acid tert-butyl ester

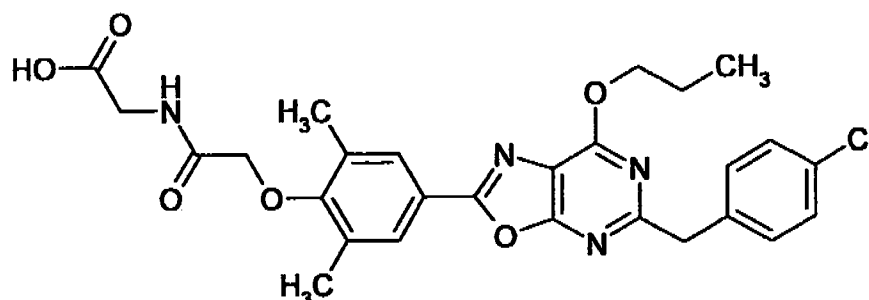
- 5 A mixture of 1.5 g of 4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenol (example 17), 690 mg of tert-butyl bromoacetate and 1.96 g of potassium carbonate in 50 ml of dimethylformamide was heated to 60 °C for 1 h. After cooling to room temperature, the solids were removed by filtration. The solvent was distilled off in vacuo and the residue was used without further purification in the
- 10 next step.

(b) {4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetic acid

- The crude {4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetic acid tert-butyl ester obtained in step (a) was dissolved in trifluoroacetic acid and stirred for 3 h at room temperature. After addition of water the precipitate was isolated by filtration to yield 1.3 g of the crude title compound. 500 mg thereof were purified by preparative HPLC (method HPLC1) to yield 260 mg of the pure title compound.
- 15
- 20 LC/MS (method LC15): Rt = 2.92 min; m/z = 482.17 [M+H]⁺

Example 199

(2-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetylamino)-acetic acid



(a) {4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetyl chloride

- 5 2 g of {4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetic acid (example 198), 1.6 ml of thionyl chloride and 60 ml of tetrahydrofuran were stirred at room temperature for 16 h. Then toluene was added and the solvents were distilled off in vacuo to yield 2.05 g of the acid chloride, which was used in the next step without further purification.

10

(b) (2-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetyl-amino)-acetic acid tert-butyl ester

- 200 mg of {4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetyl chloride were dissolved in 2 ml of dichloromethane, and the solution was slowly added to a solution of 67 mg of glycine tert-butyl ester hydrochloride and 121 mg of triethylamine in 3 ml of dichloromethane. The mixture was stirred for 18 h at room temperature. Then the solvent was distilled off in vacuo and the product was isolated via preparative HPLC (method HPLC2) to yield 53 mg of the title compound.

20

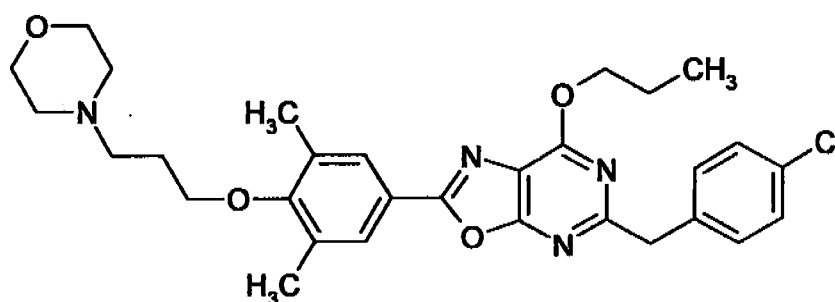
(c) (2-{4-[5-(4-Chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetyl-amino)-acetic acid

- 50 mg of (2-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetyl-amino)-acetic acid tert-butyl ester were dissolved in 1 ml of trifluoroacetic acid and the mixture was stirred for 30 min. Then the solvent was removed in vacuo to yield 37 mg of the title compound.
- 25

LC/MS (method LC6): Rt = 4.15 min; m/z = 539.02 [M+H]⁺

Example 200

5 5-(4-Chloro-benzyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine



10 (a) 2-[4-(3-Bromo-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

A mixture of 300 mg of 4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenol (example 17), 286 mg of 1,3-dibromopropane and 98 mg of potassium carbonate in 10 ml of dimethylformamide was heated to 60 °C for 3 h.

15 After cooling to room temperature, the solids were removed by filtration. The solvent was distilled off in vacuo and the residue was purified by chromatography (method SC1) to yield 230 mg of the title compound.

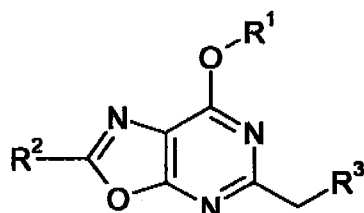
(b) 5-(4-Chloro-benzyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine

20 A mixture of 230 mg of 2-[4-(3-bromo-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, 74 mg of morpholine and 233 mg of potassium carbonate in 5 ml of dimethylformamide was heated to 60 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the solids were removed by filtration. The solvent was distilled off in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC to yield 137
25 mg of the title compound in the form of the 5-(4-chloro-benzyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(3-

morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine trifluoroacetic acid salt.

LC/MS (method LC9): $R_t = 4.41$ min; $m/z = 551.06$ $[M+H]^+$

- 5 Analogously to the preparation of the compounds described above, the example compounds of the formula Iw listed in Table 4 were prepared. They can be referred to as 2-(R^2)-5-(R^3 -methyl)-7-(R^1 -oxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidine, allowing for necessary adaptations in view of the rules of nomenclature, for example as (2-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-acetyl-amino)-acetic acid in the case of the compound of example 240. In part, they were obtained in the form of their trifluoroacetic acid salt.



Iw

15 Table 4. Example compounds of the formula Iw

Example	R^1	R^2	R^3	LC/MS	R_t [min]	m/z $[M+H]^+$
201	n-propyl	6-chloro-pyridin-3-yl	4-chloro-phenyl	LC11	3.35	415.11
202	n-propyl	3-fluoro-phenyl	(S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl	LC12	1.52	375.26
203	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-cyano-[1,2,4]triazol-1-yl	LC12	2.5	380.24
204	n-propyl	3-fluoro-phenyl	[1,2,4]triazol-1-yl	LC12	2.05	355.23
205	isopropyl	3-fluoro-phenyl	morpholin-4-yl	LC13	1.33	373.12

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
206	n-propyl	4-[2-hydroxy-3-(1-isobutyl-piperidin-4-ylamino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.31	636.2
207	n-propyl	4-(3-amino-2-hydroxy-propoxy)-3-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.46	503.09
208	ethyl	4-(3-acetylamino-2-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.63	525.16
209	n-propyl	4-(3-benzylamino-2-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.63	587.16
210	n-propyl	4-(3-benzylamino-2-hydroxy-propoxy)-3-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.64	593.12
211	n-propyl	3-chloro-4-(3-cyclohexylamino-2-hydroxy-propoxy)-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.66	585.14
212	n-propyl	4-[2-hydroxy-3-(2-hydroxy-acetyl-amino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.68	555.14

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
213	n-propyl	3-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl	phenyl	LC14	2.73	406.12
214	n-propyl	4-(3-acetylamino-2-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.75	539.16
215	n-propyl	3-hydroxy-phenyl	phenyl	LC14	2.75	362.1
216	ethyl	4-(3-butyrylamino-2-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.78	553.17
217	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(3-methyl-butyrylamino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.84	567.18
218	n-propyl	3-chloro-4-methoxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.89	444.08
219	n-propyl	4-carboxymethoxy-3-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.92	488.06
220	n-propyl	4-[2-hydroxy-3-(3-methyl-butyrylamino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.96	581.2

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
221	ethyl	4-[3-(2-dimethyl-amino-2-pyridin-3-yl-ethylamino)-2-hydroxy-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC14	2.19	631.24
222	ethyl	4-[2-hydroxy-3-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propoxy]-3,5-dimethyl-benzyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.38	553.27
223	n-propyl	3,5-dimethyl-4-[3-(2-sulfamoyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.53	588.32
224	n-propyl	4-[3-(2-carboxy-ethylamino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.54	553.31
225	n-propyl	4-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.54	525.33
226	ethyl	4-(((S)-1-carboxy-2-hydroxy-ethyl-carbamoyl)-methoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.59	555.26

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
227	n-propyl	3,5-dimethyl-4-{3- [(1H-tetrazol-5- ylmethyl)-amino]- propoxy}-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.6	563.31
228	ethyl	4-[2-(3-carboxy- azetidin-1-yl)-2- oxo-ethoxy]-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.65	551.26
229	n-propyl	4-[3-((S)-1- methoxycarbonyl- 3-methylsulfanyl- propylamino)- propoxy]-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.69	627.28
230	n-propyl	4-[3-(2-tert- butoxycarbonyl- ethylamino)- propoxy]-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.74	609.32
231	n-propyl	4-[2-((S)-3- hydroxy-pyrrolidin- 1-yl)-2-oxo- ethoxy]-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.75	551.28
232	n-propyl	4-[2-((R)-3- hydroxy-pyrrolidin- 1-yl)-2-oxo- ethoxy]-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.75	551.28

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
233	n-propyl	4-ethoxycarbonyl-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.31	510.16
234	ethyl	3,5-dimethyl-4-[(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.41	580.25
235	n-propyl	4-[2-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.41	547.13
236	ethyl	4-(2-hydroxy-3-(morpholin-4-yl)-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.42	553.31
237	n-propyl	4-[3-(2-carboxy-ethylamino)-2-hydroxy-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.47	569.13
238	ethyl	4-(3-diethylamino-2-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.49	539.28
239	ethyl	4-[2-(3-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.65	565.28

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
240	ethyl	4-[(carboxymethyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.67	525.22
241	n-propyl	4-[(2-carboxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.76	553.07
242	n-propyl	4-[2-(3-carboxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.76	565.09
243	n-propyl	4-[2-(3-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.76	579.11
244	n-propyl	4-[(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.77	525.19
245	n-propyl	4-[2-((S)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.82	579.32

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
246	ethyl	4-[2-(3-methoxy-carbonyl-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.84	565.25
247	n-propyl	4-carboxymethoxycarbonyl-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.91	540.07
248	n-propyl	4-methoxycarbonylmethoxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.2	496.11
249	ethyl	4-[(2-dimethyl-amino-ethylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.4	538.3
250	ethyl	4-[(tert-butoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.06	581.26
251	n-propyl	4-(3-carboxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.07	510.12
252	n-propyl	4-[[furan-2-yl-methyl)-carbamoyl]-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.07	561.16

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
253	ethyl	4-carboxymethoxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	2.8	468.22
254	n-propyl	4-[(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.09	535.19
255	ethyl	4-[(2-tert-butoxycarbonyl-ethyl-carbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.12	595.35
256	n-propyl	4-[(tert-butoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC15	3.21	595.09
257	ethyl	4-(3-benzylamino-2-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC16	2.61	573.14
258	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(2-hydroxy-acetyl-amino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC16	2.62	541.14

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
259	ethyl	4-(3-diisopropyl- amino-2-hydroxy- propoxy)-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC16	2.65	567.19
260	ethyl	4-{2-hydroxy-3-[(1- hydroxy-cyclopro- panecarbonyl)- amino]-propoxy}- 3,5-dimethyl- phenyl	4-chloro-phenyl	LC16	2.72	567.18
261	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(4- trifluoromethyl- cyclohexylamino)- propoxy]-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC16	2.7	633.19
262	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(1- isobutyl-piperidin- 4-ylamino)-prop- oxy]-3,5-dimethyl- phenyl	4-chloro-phenyl	LC16	2.21	622.23
263	ethyl	4-(3-amino-2-hy- droxy-propoxy)- 3,5-dimethyl- phenyl	4-chloro-phenyl	LC17	2.82	483.12
264	ethyl	4-(3-dimethylami- no-2-hydroxy- propoxy)-3,5- dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC17	2.91	511.15

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
265	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(4-methyl-cyclohexylamino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC17	3.24	579.16
266	ethyl	3-[(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	3.22	552.37
267	ethyl	3-[(carboxymethyl-carbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	3.74	497.2
268	ethyl	3-[[[(S)-1-carboxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	3.82	511.22
269	ethyl	3-[2-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	3.84	537.3
270	ethyl	3-[2-[(S)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	3.89	537.22
271	ethyl	3-[(1-carboxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	3.99	525.27

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
272	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	4.02	613.32
273	ethyl	3-fluoro-4-hydroxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	4.12	400.14
274	ethyl	4-[3-(5-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	4.44	623.29
275	ethyl	4-[3-(5-isopropyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	4.47	625.31
276	ethyl	4-[3-(5-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	4.54	591.25
277	ethyl	3-fluoro-4-methoxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	4.55	414.18

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
278	ethyl	4-[3-(5-tert-butyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC18	4.55	639.36
279	ethyl	3-fluoro-4-[(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC19	1.66	570.01
280	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(3-methanesulfonyl-amino-propyl-amino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC19	1.72	618.18
281	ethyl	4-[3-(5-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-2-hydroxy-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC19	2.01	607.2
282	ethyl	4-[3-(5-tert-butyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-2-hydroxy-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC19	2.08	623.21

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
283	ethyl	4-[3-(5-tert-butyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-2-hydroxy-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC19	2.09	655.22
284	ethyl	3-methoxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC19	2.19	396.11
285	ethyl	4-[3-[2-(5-hydroxy-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethylamino]-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.6	578.18
286	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(4H-[1,2,4]triazole-3-sulfinyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.75	583.16
287	ethyl	3,5-dimethyl-4-[(2-sulfamoyl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.78	574.22
288	ethyl	4-[(3-carboxy-propylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.8	553.25

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
289	n-propyl	4-[3-((S)-1-carboxy-2-phenylethylamino)propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.85	629.35
290	ethyl	4-[(2-methanesulfonylamino-ethylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.85	588.18
291	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.85	599.21
292	ethyl	4-[3-(4H-[1,2,4]triazole-3-sulfinyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.85	567.18
293	ethyl	4-[2-hydroxy-3-(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.86	567.26
294	ethyl	4-[(cyanomethylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.94	506.16

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
295	ethyl	4-[3-(4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	1.96	583.18
296	ethyl	4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfonyl)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC20	2.02	551.13
297	ethyl	3-(((S)-1-carboxy-2-hydroxy-ethyl-carbamoyl)-methoxy)-phenyl	4-chloro-phenyl	LC21	1.26	527.2
298	ethyl	3-[(2-carboxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenyl	4-chloro-phenyl	LC21	1.29	511.24
299	ethyl	4-[(3-methanesulfonylamino-propylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC21	1.35	602.26
300	ethyl	4-[3-(5-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-2-hydroxy-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC21	1.35	639.2

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
301	ethyl	4-(3-hydroxymethyl-oxetan-3-ylmethoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC21	1.39	510.26
302	ethyl	3-hydroxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC22	2.56	382.23
303	n-propyl	3-fluoro-phenyl	(R)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl	LC5	1.44	375.21
304	n-propyl	3-fluoro-phenyl	3-trifluoromethyl-piperidin-1-yl	LC5	1.79	439.2
305	n-propyl	4-{3-[(furan-2-carbonyl)-amino]-2-hydroxy-propoxy}-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	4.35	591.08
306	n-propyl	3,5-dimethyl-4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	4.39	551.09
307	n-propyl	4-[2-((S)-2-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	4.92	635.26

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
308	n-propyl	4-{2-hydroxy-3-[(1-hydroxy-cyclopropanecarbonyl)-amino]-propoxy}-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC6	4.1	581.09
309	ethyl	3-methyl-phenyl	cyclohexyl	LC6	5.22	352.14
310	ethyl	3-carboxymethoxy-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	4.9	440.14
311	ethyl	4-[2-((S)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	4.94	565.16
312	ethyl	4-(3-cyclohexyl-amino-2-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	4.54	565.48
313	n-propyl	4-[2-hydroxy-3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-propoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	3.74	594.51
314	ethyl	4-[(2-carboxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	4.86	537.05 (1)

Example	R ¹	R ²	R ³	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
315	n-propyl	4-cyclopropylmethoxy-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	6.1	478.2
316	n-propyl	3,5-dimethyl-4-(2-oxo-butoxy)-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	5.4	494.06
317	n-propyl	3-methoxy-phenyl	phenyl	LC9	5.16	376.11
318	ethyl	4-[2-((1S,5R)-1-carboxy-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC9	4.94	577.18
319	ethyl	4-[2-((1R,2S,5S)-2-carboxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-oxo-ethoxy]-3,5-dimethyl-phenyl	4-chloro-phenyl	LC21	1.36	577.2

(1) [M-H]⁻

Determination of the pharmacological activity

5 A) GTP- γ -S assay using human Edg-1 receptors

In order to determine the Edg-1 receptor activation by the compounds of the invention, a GTP- γ -S (guanosine 5'-[γ -thio]triphosphate) assay for G-protein coupled receptor binding based on the scintillation proximity assay principle was used,

employing a cell membrane preparation from a CHO Flp-In cell line which constitutively overexpresses the human Edg-1 receptor.

(a) Cell line generation

- 5 The Flp-In™ expression system (Invitrogen, cat. no. K6010-01) allows the generation of stable mammalian cell lines into which the gene of interest has been integrated through homologous recombination at a specific genomic location called Flp Recombination Target (FRT) site by means of a Flp recombinase encoded by the pOG44 expression plasmid. The integration of the pcDNA5/FRT expression construct
10 into the Flp-In host cell line genome results in the transcription of the gene of interest. The stably transfected cells become hygromycin-resistant.

- One day prior to transfection, 200 000 Flp-In-CHO cells were seeded in Ham F-12 medium (Invitrogen, cat. no. 31765) supplemented with 10 % fetal calf serum (FCS;
15 Perbio Science, cat. no. SH30068.03) in a 6-well plate and incubated at 37 °C / 5 % CO₂ overnight. Using the FuGENE® 6 transfection reagent (Roche, cat. no. 11988387001), cells were cotransfected with the Flp recombinase expression plasmid pOG44 and a modified plasmid additionally containing the edg-1 gene (accession no. NM_001400) termed as pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 with
20 a 9:1 ratio. To obtain the modified pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST plasmid, the Invitrogen plasmid pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen, cat. no. V6520-20) was adapted to the Gateway® (Invitrogen) cloning system by inserting a Gateway cassette containing attR recombination sites flanking a ccdB gene and a chloramphenicol-resistance gene (Gateway conversion system, Invitrogen, cat. no. 11828-029). In addition a
25 FLAG tag epitope was added before the 5' att recombination site to allow recombinant expression of N-terminally FLAG-tagged proteins.

- For the transfection of one well, 1.08 µg of pOG44 and 0.12 µg of pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 were mixed to 100 µl of serum-free Ham F-12 medium
30 containing 6 µl of FuGENE® 6 transfection reagent. After 20 min of incubation, the transfection reagent/DNA complex was distributed dropwise on the cells. The cells were incubated for 24 h at 37 °C. Then the cells from 3 wells each were transferred

to a T75 flask (Greiner Cellstar®, cat. no. 658175) containing Ham F-12 medium supplemented with 10% of FCS but without antibiotic and were incubated another 24 h. 48 h after transfection, the medium was replaced by selection medium (Ham F-12 supplemented with 10 % of FCS and 300 µg/ml of hygromycin B (Invitrogen, cat. no. 10687-010)). The medium was exchanged every 2 to 3 days until a resistant population of cells had grown. Cells were several times splitted and seeded into a new flask so that the cells did not reach more than 25 % of confluency. After 2 weeks of selection, the cells were transferred into T175 flasks (Greiner Cellstar®, cat. no. 660175) and cultivated for batch production. Cells were harvested from the culture flasks by short treatment (2 to 5 min) with Accutase (PAA, cat. no. L11-007), resuspended in selection medium (see above) and centrifuged at 200 x g for 5 min. Cells were resuspended in a mixture of 90 % of FCS and 10 % of dimethylsulfoxide and stored frozen in liquid nitrogen.

15 (b) Membrane preparation

A membrane preparation was obtained by standard methods from the afore-described CHO Flp-In cell line constitutively overexpressing the human Edg-1 receptor. Briefly, the cryopreserved cells were taken in culture and grown until confluency in T175 cell culture flasks (Becton Dickinson, cat. no. 35 5001). Cell culture was stopped by washing with calcium-free phosphate-buffered saline (PBS; Gibco, cat. no. 14190), and cells were harvested with a rubber-policeman in 4 °C cold and calcium-free PBS supplemented with a protease inhibitor cocktail (complete protease inhibitor; Roche, cat. no. 1697498; 1 tablet per 50 ml) and subsequently centrifuged at 4 °C for 15 min at 1100 x g (Heraeus Minifuge T). For cell lysis, the pellet was resuspended in a 4 °C cold hypotonic buffer consisting of 5 mM HEPES (Sigma-Aldrich, cat. no. H-0981), 1 mM EDTA (disodium salt; Merck, cat. No. 8418) supplemented with protease inhibitor cocktail (as above) in which cells were stored for another 15 min on ice. After lysis, cells were centrifuged at 4 °C for 10 min at 400 x g (Heraeus Minifuge T). The pellet was disrupted in a Dounce homogenizer, diluted with the supernatant of the previous centrifugation and subsequently centrifuged at 4 °C for 10 min at 500 x g (Heraeus Minifuge T) in order to separate nuclei and still intact cells from the membranes mainly present in the supernatant. The supernatant

was then diluted in hypotonic buffer and centrifuged (Beckmann, Avanti J251) at approximately 18600 x g for 2 h at 4 °C. After centrifugation, the membrane pellet was resuspended in a storing buffer consisting of 20 mM HEPES; 150 mM NaCl (Merck, cat. no. 6400), 1 mM EDTA (as above) supplemented with protease inhibitor cocktail (as above). The membrane preparation was aliquoted and stored at -80 °C. Protein concentration of the membrane preparation was determined in a sample by means of a commercial protein assay (Bio-Rad, DC Protein Assay, cat. nos. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

10 (c) GTP- γ -S Assay

The Edg-1 membrane preparation obtained in (b) was employed in a commercially available scintillation proximity assay (SPA) kit for G-protein coupled receptor binding from Amersham Biosciences/GE Healthcare (code RPNQ0210), in which ligand-induced binding of ³⁵S-radiolabelled GTP- γ -S to the receptor-containing membrane, which is bound to scintillation beads, stimulates the emission of light and allows to quantify the in vitro activity of the Edg-1 agonistic compound. The assay was performed on a 96-well plate scale substantially according to the manufacturer's instructions. Before start of the experiments, scintillation beads were suspended in a reconstitution buffer consisting of Tris-HCl (pH 7.4) supplemented with 0.1 % (w/v) sodium azide and subsequently diluted on ice with assay buffer (consisting of 20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA (as above), 1 mM dithiothreitol (DTT), adjusted to pH 7.4) to a final bead concentration of 30 mg/ml.

Wells were charged with 10 μ l of the specified assay buffer, 10 μ l of a 100 μ M guanosine diphosphate (GDP) solution, and 10 μ l of a solution of the test compound in assay buffer/dimethylsulfoxide resulting in a final concentration of the test compound of 10 μ M. For the high controls, 10 μ l of a solution of sphingosine-1-phosphate (S1P; Sigma, cat. no. S-9666), resulting in a final S1P concentration of 10 μ M, and for the low controls 10 μ l of assay buffer, was added into respective wells instead of the solution of the test compound. All wells contained equivalent amounts of dimethylsulfoxide. Then 10 μ l of a [³⁵S]GTP- γ -S solution (4 nM) and the Edg-1

membrane preparation obtained in (b) (15 µg membrane proteins in 100 µl of assay buffer) was added to each well. After incubation of the plates at room temperature for 5 min, 50 µl of the specified scintillation bead suspension (30 mg/ml) was added.

After a further incubation period of 45 min at room temperature, plates were

- 5 centrifuged for 10 min at 500 x g. Quantification of [³⁵S]GTP-γ-S binding and thus receptor activation was measured by means of a beta counter (MicroBeta, Wallac) over 1 min. Values were background-corrected by subtraction of the respective low control. All measurements were made in triplicate. The receptor activation by the test compound is expressed in percent of the respective high control (10 µM S1P;
10 regarded as 100 % activation). In Table 5 activations observed with example compounds at 10 µM are listed.

Table 5. Edg-1 receptor activation by example compounds at 10 µM in percent of the activation by 10 µM S1P

Example	% Activation
1	117
2	80
3	113
4	105
5	98
6	60
7	23
8	51
9	37
10	66
11	39
12	65
13	119
14	97
15	104
16	106

Example	% Activation
160	69
161	96
162	108
163	118
164	98
165	97
166	42
167	102
168	117
169	87
170	89
171	115
172	78
173	77
174	75
175	116

Example	% Activation
17	74
18	128
19	102
20	299
21	71
22	95
23	97
24	115
25	117
26	123
27	124
28	102
29	118
30	114
31	59
32	42
33	93
34	90
35	119
36	127
37	116
38	114
39	82
40	123
41	116
42	92
43	122
44	78
45	69
46	35

Example	% Activation
176	94
177	106
178	91
179	87
180	41
181	58
182	108
183	85
184	88
185	97
186	123
187	116
188	112
189	114
190	66
191	98
192	60
193	114
194	98
195	84
196	83
197	119
198	111
199	112
200	79
201	68
202	109
203	79
204	79
205	115

Example	% Activation
47	85
48	81
49	48
50	102
51	24
52	35
53	69
54	30
55	22
56	44
57	99
58	35
59	30
60	64
61	76
62	94
63	102
64	93
65	109
66	107
67	105
68	120
69	113
70	113
71	116
72	99
73	120
74	114
75	72
76	104

Example	% Activation
206	67
207	302
208	111
209	110
210	94
211	112
212	78
213	101
214	106
215	96
216	105
217	78
218	42
219	107
220	69
221	84
222	71
223	92
224	113
225	100
226	98
227	142
228	107
229	70
230	101
231	104
232	125
233	79
234	106
235	59

Example	% Activation
77	112
78	103
79	111
80	65
81	83
82	104
83	111
84	108
85	104
86	120
87	92
88	101
89	107
90	115
91	96
92	106
93	103
94	82
95	105
96	121
97	100
98	120
99	117
100	88
101	91
102	65
103	85
104	87
105	81
106	22

Example	% Activation
236	102
237	115
238	71
239	86
240	123
241	128
242	106
243	106
244	97
245	144
246	111
247	110
248	89
249	104
250	72
251	112
252	102
253	79
254	86
255	74
256	69
257	122
258	97
259	66
260	95
261	86
262	43
263	138
264	55
265	132

Example	% Activation
107	73
108	31
109	61
110	61
111	57
112	66
113	41
114	83
115	33
116	136
117	101
118	103
119	80
120	107
121	99
122	103
123	47
124	94
125	112
126	105
127	73
128	110
129	108
130	78
131	116
132	71
133	127
134	78
135	117
136	73

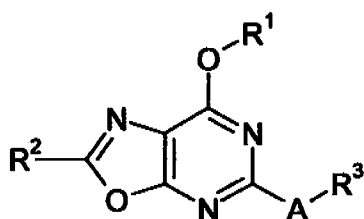
Example	% Activation
266	52
267	72
268	100
269	69
270	104
271	53
272	105
273	106
274	120
275	88
276	54
277	49
278	105
279	77
280	53
281	79
282	108
283	92
284	103
285	146
286	114
287	112
288	113
289	80
290	114
291	116
292	86
293	99
294	83
295	100

Example	% Activation
137	55
138	52
139	87
140	92
141	85
142	75
143	73
144	101
145	67
146	56
147	55
148	41
149	102
150	143
151	26
152	100
153	84
154	88
155	87
156	83
157	94
158	90
159	73

Example	% Activation
296	52
297	99
298	92
299	94
300	89
301	97
302	103
303	104
304	102
305	103
306	81
307	10
308	107
309	104
310	87
311	78
313	143
314	96
315	79
316	70
317	105
318	101

Claims

1. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a
5 physiologically acceptable solvate of any of them,



wherein

10

A is $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, wherein a and b are independently of each other chosen from 0 and 1;

15

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}- and Het¹-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

20

R² is chosen from phenyl, naphthyl and a residue of an aromatic, 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl, naphthyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

25

R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is

optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

5 R^4 , R^5 , R^8 and R^9 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

10 R^{21} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_vH_{2v}-, wherein v is chosen from 0, 1 and 2;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, nitro, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, aminosulfonyl, R^{23} ,
15 R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R²³)-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R²³)-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, R^{25} -S(O)_m-, amino, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonyl, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R²⁵)-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R²⁵)-C(O)-;
20

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents
30 R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)-alkyloxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl, Het² and Het³, and wherein all phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q}-, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl and R^{33} -O-C(O)-, wherein q is chosen from 1, 2 and 3, and wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, R^{34} -O-C(O)-, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-

alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1, 2 and 3, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

R³³ and R³⁴ are independently of each other chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and phenyl-C_tH_{2t}-, wherein s is chosen from 0, 1 and 2 and t is chosen from 1 and 2;

Het¹ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S and which is bonded via a ring carbon atom, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

Het³ is a residue of a saturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein the residue of a heterocycle is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

wherein all alkyl, alkanediyl, C_qH_{2q} , C_rH_{2r} , C_sH_{2s} , C_tH_{2t} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} , C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , alkenyl and alkynyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

5

2. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in claim 1, wherein A is $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-$, wherein a is chosen from 0 and 1.

10

3. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 and 2, wherein

15 R^1 is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- $C_uH_{2u}-$ and $Het^1-C_uH_{2u}-$, wherein u is chosen from 0, 1 and 2.

20

4. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 3, wherein

R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} .

25

30

5. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 4, wherein

R^2 is chosen from furanyl, thiophenyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{22} .

- 5 6. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 4, wherein

10 R^2 is phenyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{22} .

- 15 7. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 6, wherein

R^3 is chosen from phenyl and a residue of a saturated or unsaturated 4-membered to 7-membered, monocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the phenyl and residue of a ring are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} .

- 25 8. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 7, wherein

30 R^3 is chosen from phenyl, morpholinyl, piperidinyl, [1,4]oxazepanyl, [1,2,3]triazolyl, [1,2,4]triazolyl, thiomorpholinyl, imidazolyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl, azetidiny, imidazolidinyl, piperazinyl, pyrazolyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl and pyridinyl, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and the ring sulfur atom can carry one or two oxo groups, and

wherein one or more ring carbon atoms are optionally substituted by identical or different substituents R³².

9. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 8, wherein

R³ is phenyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents R³².

10

10. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 9, wherein

- 15 R³¹ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, phenyl-C_qH_{2q-}, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl and (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, wherein q is chosen from 1, 2 and 3, and wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

- 20 R³² is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_{m-}, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, nitro, cyano, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl-C_rH_{2r-} and Het²-C_rH_{2r-},
25 wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1, 2 and 3, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano.

- 30 11. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a

physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 4, 7 and 8, wherein

A is $-\text{CR}^6\text{R}^7-$;

R^1 is chosen from (C_1-C_6) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- $\text{C}_u\text{H}_{2u}-$, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R^2 is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{21} , and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{22} ;

R^3 is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{31} and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{32} ;

R^6 and R^7 are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C_1-C_4) -alkyl or together are (C_2-C_8) -alkanediyl;

R^{21} is (C_1-C_4) -alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, R^{23} , $\text{R}^{23}-\text{O}-$, $\text{R}^{23}-\text{NH}-$, $\text{R}^{23}-\text{N}(\text{R}^{23})-$, $\text{R}^{23}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $\text{R}^{23}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $\text{R}^{23}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{23}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{23}-\text{N}(\text{R}^{23})-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{23}-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$, R^{24} , $\text{R}^{24}-\text{O}-$ and $\text{R}^{24}-\text{C}(\text{O})-$;

R^{23} is (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, $\text{R}^{25}-\text{S}(\text{O})_m-$, hydroxycarbonyl, $\text{R}^{25}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, R^{24} , $\text{R}^{24}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{25}-\text{O}-$, $\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $\text{R}^{25}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $\text{R}^{25}-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $\text{R}^{25}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ and $\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{25})-\text{C}(\text{O})-$;

R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can

carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , phenyl and Het^2 , wherein

5 the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, cyano,

aminosulfonyl, (C_1-C_4) -alkylaminosulfonyl, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het^2 , and wherein all phenyl and Het^2 in R^{25} are optionally substituted on one or more

10 ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_wH_{2w-} , hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

R^{26} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and (C_3-C_7) -cycloalkyl- C_xH_{2x-} , wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents

15 chosen from hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- C_yH_{2y-} , (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, cyano, hydroxycarbonyl- C_yH_{2y-} , (C_1-C_4) -alkyloxycarbonyl- C_yH_{2y-} and aminocarbonyl- C_yH_{2y-} , wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3

20 and 4;

R^{31} is chosen from (C_1-C_4) -alkyl and phenyl- C_qH_{2q-} , wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkyloxy- (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy, oxo, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_m-$,

25 amino, (C_1-C_4) -alkylamino, di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, (C_1-C_4) -alkylcarbonylamino, (C_1-C_4) -alkylsulfonylamino, cyano, phenyl- C_rH_{2r-} and Het^2 - C_rH_{2r-} , wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het^2 are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyloxy and cyano;

30

Het^2 is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms

chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other; wherein all cycloalkyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

wherein all alkyl, alkanediyl, C_qH_{2q}, C_rH_{2r}, C_uH_{2u}, C_wH_{2w}, C_xH_{2x} and C_yH_{2y} groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

12. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 4, 7 and 8, wherein

A is -CR⁶R⁷-;

R¹ is chosen from (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_uH_{2u}-, wherein u is chosen from 0, 1, 2 and 3;

R² is chosen from phenyl and a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises 1, 2 or 3 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen-atom or a substituent R²¹, and wherein the phenyl and residue of an aromatic heterocycle are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R²²;

R³ is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one or two of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R³¹ and one or two of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R³²;

R⁶ and R⁷ are independently of each other chosen from hydrogen, fluorine and (C₁-C₄)-alkyl or together are (C₂-C₈)-alkanediyl;

R^{21} is (C₁-C₄)-alkyl;

R^{22} is chosen from halogen, hydroxy, amino, cyano, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- and

5 R^{24} -C(O)-;

R^{23} is (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from R^{25} -S(O)_m-, hydroxycarbonyl, R^{25} -O-C(O)-, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- and R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;

10 R^{24} is a residue of a saturated or unsaturated, 4-membered to 7-membered, monocyclic or bicyclic ring which comprises 0, 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a substituent R^{26} and one of the ring sulfur atoms can carry one or two oxo groups, and wherein the residue of a ring is optionally substituted on

15 one or more ring carbon atoms by identical or different substituents R^{27} ;

R^{25} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, phenyl and Het², wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl,

20 aminosulfonyl, (C₁-C₄)-alkylaminosulfonyl, di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, phenyl and Het², and wherein all-phenyl and Het² in R^{25} are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_wH_{2w}-, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano, and wherein the numbers w are independently of each other chosen from 0, 1 and 2;

25 R^{26} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl-C_xH_{2x}-, wherein the alkyl and cycloalkyl are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from (C₁-C₄)-alkyloxy, hydroxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, and wherein x is chosen from 0, 1 and 2;

R^{27} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, cyano,

30 hydroxycarbonyl-C_yH_{2y}-, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl-C_yH_{2y}- and aminocarbonyl-C_yH_{2y}-, wherein the numbers y are independently of each other chosen from 0, 1, 2, 3 and 4;

R^{31} is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and phenyl-C_qH_{2q}-, wherein q is chosen from 1 and 2;

R^{32} is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy, oxo, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)_m-, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-alkylsulfonylamino, cyano, phenyl-C_rH_{2r}- and Het²-C_rH_{2r}-, wherein the numbers r are independently of each other chosen from 0, 1 and 2, and wherein the phenyl and Het² are optionally substituted on one or more ring carbon atoms by identical or different substituents chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyloxy and cyano;

Het² is a residue of an aromatic, 5-membered or 6-membered, monocyclic heterocycle which comprises 1, 2, 3 or 4 identical or different ring heteroatoms chosen from N, O and S, wherein one of the ring nitrogen atoms can carry a hydrogen atom or a (C₁-C₄)-alkyl substituent;

m is chosen from 0, 1 and 2, wherein all numbers m are independent of each other; wherein all cycloalkyl groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C₁-C₄)-alkyl;

wherein all alkyl, alkanediyl, C_qH_{2q}, C_rH_{2r}, C_uH_{2u}, C_wH_{2w}, C_xH_{2x} and C_yH_{2y} groups, independently of each other and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

13. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms, or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in one or more of claims 1 to 4, 7 and 8, chosen from

2-(3-fluoro-phenyl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,

3-(5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-phenol,

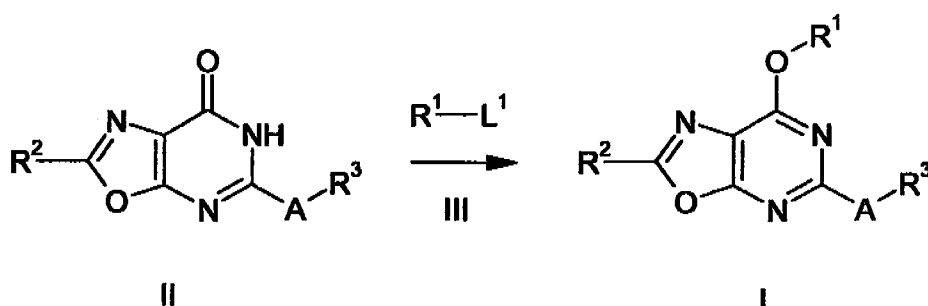
2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-5-[1,4]oxazepan-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,

2-(2-chloro-pyridin-4-yl)-5-morpholin-4-ylmethyl-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,

5-cyclohexylmethyl-7-propoxy-2-m-tolyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,

5-(1-phenyl-ethyl)-7-propoxy-2-m-tolyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidine,
3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
phenoxy}-propane-1,2-diol,
1-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
5 phenoxy}-3-diethylamino-propan-2-ol,
1-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
phenoxy}-3-morpholin-4-yl-propan-2-ol,
1-hydroxy-cyclopropanecarboxylic acid (3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-
oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-2-hydroxy-propyl)-amide,
10 N-(3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
phenoxy}-2-hydroxy-propyl)-acetamide,
4-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
phenoxy}-butyric acid,
(2-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
15 phenoxy}-acetylamino)-acetic acid,
3-(3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
phenoxy}-2-hydroxy-propylamino)-propionic acid,
(S)-1-(2-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-propoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-
phenoxy}-acetyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
20 1-(5-tert-butyl-4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl)-3-{4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-
oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-propan-2-ol, and
4-[5-(4-chloro-benzyl)-7-ethoxy-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2-fluoro-phenol.

14. A process for the preparation of a compound of the formula I as claimed in any of
25 claims 1 to 13, comprising reacting a compound of the formula II with a compound of
the formula III,



wherein the groups A, R¹, R² and R³ in the compounds of the formulae II and III are defined as in the compound of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group, and the group L¹ in the compound of the formula III is halogen or a sulfonyloxy group.

15. A pharmaceutical composition, comprising at least one compound of the formula I as claimed in any of claims 1 to 13 or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A compound of the formula I as claimed in any of claims 1 to 13 or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, for use as a pharmaceutical.

17. The use of a compound of the formula I as claimed in any of claims 1 to 13 or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases, coronary heart disease, coronary artery disease, stable or unstable angina pectoris, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, myocardial infarction, cardiac insufficiency, heart failure, cardiac ischemia and/or reperfusion injury, stroke, thrombosis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, peripheral arterial occlusive disease, restenosis, vasculopathy, endothelial damage after PTCA, hypertension, vascular permeability disorders, edema, wound healing disorders, sepsis, diabetes, diabetic complications, diabetic cardiomyopathy, retinopathy, renal diseases,

nephropathy, respiratory diseases, inflammatory diseases, autoimmune diseases, multiple sclerosis, neurodegenerative diseases, CNS injury or cancer, for modulating angiogenesis, arteriogenesis, or vasculogenesis, or for cytoprotection, renoprotection or cardioprotection.

5

18. The use of a compound of the formula I as claimed in any of claims 1 to 13 or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as an additive in the culture, the handling or the preservation of cells, tissues or organs.

10

19. The use of a compound of the formula I as claimed in any of claims 1 to 13 or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease associated with the Edg-1 receptor.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/004770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/04 C07D519/00 A61K31/519 A61P3/10 A61P7/02
A61P9/04 A61P9/10 A61P9/12 A61P9/14 A61P11/00
A61P13/12 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/02 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/000833 A (IRM LLC [US]; MI YUAN [US]; PAN SHIFENG [US]; GRAY NATHANAEL S [US]; G) 6 January 2005 (2005-01-06) page 3, lines 13-18 page 54, table 1, compound 129 claims 1,9-12	1-19
X	WO 2007/061458 A (PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDING [US]; SAHA ASHIS K [US]; SHARADENDU ANU) 31 May 2007 (2007-05-31) claims 1,27,31; compounds 4, 15	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2009

Date of mailing of the international search report

23/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

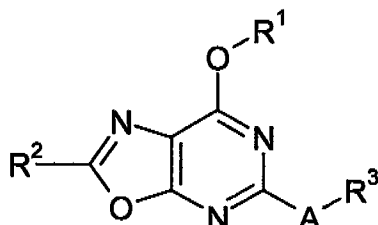
International application No

PCT/EP2009/004770

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000833	A	06-01-2005	AU 2004251146 A1	06-01-2005
			AU 2009200338 A1	19-02-2009
			BR PI0410439 A	06-06-2006
			CA 2524048 A1	06-01-2005
			CL 11202004 A1	15-04-2005
			EP 1628967 A1	01-03-2006
			JP 2006528698 T	21-12-2006
			MX PA05012461 A	22-02-2006
			US 2009131400 A1	21-05-2009
			US 2005014725 A1	20-01-2005
WO 2007061458	A	31-05-2007	AU 2006317689 A1	31-05-2007
			CA 2630714 A1	31-05-2007
			EP 1965807 A2	10-09-2008
			JP 2009520688 T	28-05-2009
			US 2007173487 A1	26-07-2007

OXAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR EDG-1

La presente invención se refiere a compuestos de oxazolopirimidina de la fórmula I,



5

en la que A, R¹, R² y R³ se definen como se indica a continuación. Los compuestos de la fórmula I modulan la actividad del receptor Edg-1 y, en particular, son agonistas de este receptor, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, fallo cardíaco o enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, por ejemplo. La invención se refiere además a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

El receptor Edg-1 es un miembro de la familia de receptores de genes de diferenciación endotelial (Edg) de los ocho GPCR (receptores acoplados a proteínas G) de clase A identificados actualmente. Esta familia puede dividirse en subfamilias de receptores activados por esfingosina-1-fosfato (S1P) (cinco miembros) y receptores activados por ácido lisofosfatídico (LPA; tres miembros). El ligando endógeno S1P es un lisofosfolípido pluripotente que actúa sobre diferentes tipos celulares por medio de la activación de GPCR de la familia de receptores Edg, particularmente Edg-1 (= S1P1), Edg-3 (= S1P3), Edg-5 (= S1P2), Edg-6 (= S1P4) y Edg-8 (S1P5). Aunque inicialmente S1P también se describió como un mensajero intracelular, cada vez hay más pruebas en la bibliografía de que la mayoría de los efectos de S1P están mediados y dependen del receptor Edg. S1P se genera por la familia de enzimas de las esfingosina quinasas (SPHK) y se degrada por diferentes fosfatasas o liasas (como revisión, véase D. Meyer zu Heringdorf et al., Biochim. Biophys. Acta 1768 (2007), 923-940).

Por lo que respecta a la vasculatura, es evidente que el receptor Edg-1 se expresa fundamentalmente en células endoteliales, mientras que sólo se expresa ligeramente en células del músculo liso vascular en las que Edg-3 y Edg-5 son los receptores S1P predominantes. Por lo tanto, la expresión diferencial de

30

receptores S1P en el sistema vascular hace que sea deseable la activación de receptores Edg-1 específicos, ya que al contrario que el ligando endógeno S1P, conduce a una activación endotelial pronunciada sin tener efectos pertinentes sobre células del músculo liso vascular. Se demostró que la activación del receptor Edg-1 en células endoteliales era beneficiosa con respecto a la función de las células endoteliales en el contexto de la aterosclerosis (como revisión, véase H. Ozaki, et al., *J. Atheroscler. Thromb.* 10 (2003), 125-131). Inicialmente se demostró que la señalización de Edg-1 conducía a la liberación de óxido nítrico (= NO) (J. Igarashi et al., *J. Biol. Chem.* 275 (2000), 32363-32370) y a la conservación de sus características antiadhesivas, ya que previene la exposición a la molécula de adhesión celular inducida por citoquinas y la adhesión de monocitos a células endoteliales (D. T. Bolick et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25 (2005), 976-981). Además, la señalización del receptor Edg-1 promueve la migración de células endoteliales y la supervivencia de las células endoteliales (Y.-G. Kwon et al., *J. Biol. Chem.* 276 (2001), 10627-10633). Una característica específica de la señalización del receptor Edg-1 es la protección de la función de barrera de las células endoteliales dirigiendo la reorganización de fibras de actina y proteínas críticas para la estabilización de uniones adherentes tales como N-cadherina (J.-H. Paik et al., *Genes Develop.* 18 (2004), 2392-2403), imponiendo contactos célula-célula y conduciendo de esta manera a una reducción de la permeabilidad paracelular del endotelio (K. L. Schaphorst et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 285 (2003), L258-L267). Aunque no tiene ningún efecto sobre el desarrollo de redes de vasos por sí mismo, la señalización del receptor Edg-1 es esencial para la maduración vascular, donde promueve la estabilización de los vasos nacientes. Los ratones knock-out para el receptor Edg-1 no son viables y mueren por hemorragias intrauterinas, ya que la señalización es no redundante durante la angiogénesis embrionaria (M. Kono et al., *J. Biol. Chem.* 279 (2004), 29367-29373). La relevancia de la señalización de Edg-1 para la maduración vascular es evidente también con respecto a la vascularización tumoral, ya que la discapacidad farmacológica de la señalización de Edg-1 es anti-angiogénica y es crítica para la vascularización del tumor (K. LaMontagne et al., *Cancer Res.* 66 (2006), 221-231), como se ha demostrado también por estrategias de ARNsi in vivo que se dirigen al receptor Edg-1 (S.-S. Chae et al., *J. Clin. Invest.* 114 (2004), 1082-1089). Recientemente se demostró que la señalización del receptor Edg-5, que también se expresa en células endoteliales en una menor medida, se opone a los efectos protectores de Edg-1 con respecto

a la reducción de la permeabilidad vascular (T. Sanchez et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.* 27 (2007), 1312-1318), subrayando de nuevo la necesidad de agonistas específicos de Edg-1 para mejorar la función endotelial.

Las indicaciones clave de los agonistas del receptor Edg-1 incluyen

5 enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, fallo cardíaco, cardioprotección, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, enfermedades renales, enfermedades inflamatorias, trastornos de permeabilidad vascular, diabetes, enfermedades respiratorias y citoprotección, por ejemplo. También pueden usarse agonistas de Edg-1 en dosificaciones superiores para llevar a un deterioro

10 funcional de la señalización del receptor Edg-1 debido a taquifilaxis/desensibilización del receptor. Esto ofrece la oportunidad de usar agonistas del receptor Edg-1 también como inmunosupresores y para el tratamiento de la esclerosis múltiple o el cáncer. Se ha investigado el uso para inmunosupresión y para el tratamiento de la esclerosis múltiple para el agonista

15 no selectivo del receptor Edg-1 FTY-720 (fingolimod) que actualmente está en estudios clínicos de fase III para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Recientemente se ha demostrado el uso de FTY-720 para la prevención de la aterosclerosis en dos investigaciones independientes (véase J.-R. Nofer et al., *Circulation* 115 (2007), 501-508; P. Keul et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27

20 (2007), 607-613). También pueden usarse agonistas de Edg-1 en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo con agentes citostáticos, en cuyo caso el agonista de Edg-1 proporciona protección de células endoteliales, o con agentes antiateroscleróticos tales como estatinas o potenciadores de HDL (lipoproteínas de alta densidad). Además, los agonistas de

25 Edg-1 pueden usarse en combinación con compuestos farmacológicamente activos que pueden generar edema como efecto secundario, por ejemplo agonistas de PPAR gamma (receptor activado por el proliferador de peroxisomas), inhibidores de ACE/NEP (enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra) o inhibidores del factor Xa, o en el

30 tratamiento del choque séptico. Además, los agonistas de Edg-1 pueden usarse para prevenir la hiperpermeabilidad vascular como se ve, por ejemplo, durante una cirugía cardíaca.

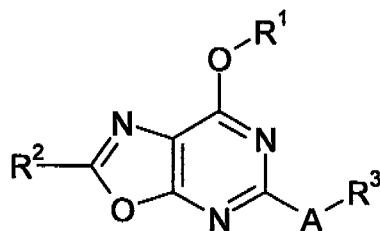
En la técnica anterior se han descrito varias clases de agonistas de Edg-1 de bajo peso molecular, por ejemplo en los documentos WO 03/061567, WO

35 2005/000833, WO 2005/058848, WO 2005/123677, WO 2006/010379 y WO 2006/047195. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de más agonistas de

Edg-1 de bajo peso molecular eficaces, en particular en vista de la selectividad del receptor Edg y la seguridad. Además, aparte de ser eficaces como agonistas de Edg-1, es deseable que estos compuestos también tengan propiedades ventajosas adicionales, por ejemplo estabilidad en plasma, en tejido hepático y tejido vascular. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando los compuestos de oxazolopirimidina de la fórmula I.

Los derivados de pirimidina bicíclicos que son útiles para aplicaciones farmacéuticas ya se han descrito, por ejemplo, en los documentos EP 1666468, WO 2004/096813, WO 2005/067546 y WO 2005/069865. Sin embargo, los compuestos de oxazolo[5,4-d]pirimidina de la fórmula I aún no se han mencionado, y el uso de dichos compuestos como agonistas de Edg-1 no se ha sugerido por la técnica anterior.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención es un compuesto de oxazolopirimidina de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de los mismos,



donde

A es $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b$, donde a y b se eligen independientemente entre sí entre 0 y 1;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_{10}H_{2u}$ - y $Het^1-C_{10}H_{2u}$ -, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R^2 se elige entre fenilo, naftilo y un resto de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo, naftilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo

- iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos
- 5 de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
 R^4 , R^5 , R^8 y R^9 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4);
 R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);
- 10 R^{21} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v-} , donde v se elige entre 0, 1 y 2;
 R^{22} se elige entre halógeno, hidroxil, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-$
- 15 $C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;
 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$,
- 20 $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;
 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{28} y
- 25 uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
 R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más
- 30 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , y donde todos los fenilo y Het^2 de R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o
- 35 más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4)

y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquilo-oxycarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo- C_yH_{2y} -, alquilo-oxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquilo-oxycarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4), fenil- C_qH_{2q} -, alquilsulfonilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4) y $R^{33}-O-C(O)-$, donde q se elige entre 1, 2 y 3, y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo-oxi (C_1-C_4) y ciano;

R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alquilo-oxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquilo-oxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, $R^{34}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_rH_{2r} - y $Het^2-C_rH_{2r}$ -, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2 y 3, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquilo-oxi (C_1-C_4) y ciano;

R^{33} y R^{34} se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_sH_{2s} - y fenil- C_tH_{2t} -, donde s se elige entre 0, 1 y 2 y t se elige entre 1 y 2; Het^1 es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4).

Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí; donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_qH_{2q}, C_rH_{2r}, C_sH_{2s}, C_tH_{2t}, C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w}, C_xH_{2x}, C_yH_{2y}, alquenilo y alquinilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Todos los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos tales como R²², R²³, R²⁵ o R³², números tales como w o y, que pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener independientemente entre sí cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alquilo (= grupos alquilo, grupos alquil-O-), grupos alquilo carbonilo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. Dependiendo de la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Pueden estar presentes dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquenilo y grupos alquinilo en cualquier posición. En una modalidad de la invención, los grupos alquenilo contienen un doble enlace y los grupos alquinilo contienen un triple enlace. En una modalidad de la invención, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo contiene al menos tres átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que no es

parte de un doble enlace ni un triple enlace. Algunos ejemplos de alqueno 000231
 alquino son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-
 enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-
 inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Los grupos alquilo, grupos alqueno y
 5 grupos alquino sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la
 condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y
 adecuado para el propósito deseado tal como uso en forma de una sustancia
 farmacológica. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de la
 fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados para el propósito deseado
 10 tal como uso como una sustancia farmacéutica, se aplica en general y con
 respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

Siempre que sean aplicables, las explicaciones anteriores con respecto a
 grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alquilo divalentes
 tales como grupos alcanodiilo y grupos $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, C_qH_{2q} , C_rH_{2r} ,
 15 C_sH_{2s} , C_tH_{2t} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} , C_xH_{2x} y C_yH_{2y} , que por lo tanto pueden ser,
 igualmente, lineales y ramificados. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes -
 CH_2- (= metileno), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-$
 $C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Si un
 número tal como el número u en el grupo C_uH_{2u} , por ejemplo, es 0 (= cero), los
 20 dos grupos que están unidos al grupo contemplado, tal como C_uH_{2u} , están
 conectados directamente entre sí a través de un enlace sencillo. De forma
 análoga, si cualquiera de los números a y b es 0, el grupo CR^6R^7 está conectado
 directamente al anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I y/o el
 grupo R^3 a través de un enlace sencillo.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo puede
 25 ser 3, 4, 5, 6 ó 7. En una modalidad de la invención, el número de átomos de
 carbono del anillo en un grupo cicloalquilo, independientemente del número de
 átomos de carbono del anillo en cualquier otro grupo cicloalquilo, es 3, 4, 5 ó 6, en
 otra modalidad 3, 4 ó 5, en otra modalidad 3 ó 4, en otra modalidad 3, en otra
 30 modalidad 5, 6 ó 7, en otra modalidad 5 ó 6, en otra modalidad 6 ó 7, en otra
 modalidad 6. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo,
 ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Independientemente entre sí e
 independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos cicloalquilo están
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o
 35 diferentes que pueden situarse en cualquier posición, es decir, los grupos
 cicloalquilo pueden estar sin sustituir con sustituyentes alquilo o sustituidos con

sustituyentes alquilo, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1 ó 2, sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo con grupos metilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo sustituido con alquilo 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, que pueden

5 representar grupos tales como cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} , por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo.

Independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro

10 sustituyente, los grupos alquilo, grupos alquilo divalentes, grupos alqueno, grupos alquino y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor que pueden situarse en cualquier posición, es decir, dichos grupos pueden estar sin sustituir con sustituyentes flúor o sustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, o con

15 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, o con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, sustituyentes flúor. Son ejemplos de dichos grupos sustituidos con flúor trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, heptafluoroisopropilo, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$, 1-fluorociclopropilo, 2,2-

20 difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Son ejemplos de grupos alquilo en los que el resto alquilo está sustituido con flúor, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. En una modalidad de la

25 invención, el número total de sustituyentes flúor y sustituyentes alquilo (C_1-C_4), que independientemente de cualquier otro sustituyente están presentes opcionalmente sobre grupos cicloalquilo en los compuestos de la fórmula I, es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en otra modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en otra modalidad 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra modalidad 1, 2, 3 ó 4.

30 Los grupos tales como fenilo, naftilo (= naftalenilo) y restos de heterociclos aromáticos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición. En una modalidad de la invención, el

35 número total de sustituyentes nitro en un compuesto de la fórmula I no es mayor que dos. Los heterociclos de nitrógeno aromáticos que en el sistema de anillos

parental llevan un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros, tales como un anillo pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, pueden estar sustituidos en átomos de carbono del anillo y/o en dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una modalidad de la invención, los

5 sustituyentes en dichos átomos de nitrógeno del anillo se eligen entre grupos alquilo (C_1-C_4), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4). Cuando se establece con respecto a átomos de nitrógeno del anillo en

10 heterociclos aromáticos y cualquier otro heterociclo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, dichos átomos de nitrógeno del anillo llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente o no llevan un átomo de hidrógeno o sustituyente. Los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático de 5 miembros que contiene

15 nitrógeno como está presente en pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático incluyendo un anillo saturado. Los átomos de nitrógeno del anillo que no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo cualquier

20 átomos de nitrógeno adicional del anillo además de átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático como está presente en tiazol, imidazol, piridina o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son átomos de cabeza de puente o parte de un doble enlace, y aparecen como átomos de nitrógeno del anillo a través de los cuales se une un anillo. En general, los átomos de nitrógeno

25 adecuados del anillo en heterociclos aromáticos en los compuestos de la fórmula I, tales como el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de piridina o un anillo de quinolina, también pueden estar presentes en forma de N-óxido o en forma de sal cuaternaria, por ejemplo en forma de sal de N-alquilo (C_1-C_4) tal como sal de N-

30 metilo, donde en una modalidad de la invención, el contraión de dicha sal cuaternaria es un anión fisiológicamente aceptable que se obtiene a partir de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable. En grupos fenilo

35 monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden ubicarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Naftilo puede ser 1-naftilo (= naftalen-1-

ilo) o 2-naftilo (= naftalen-2-ilo). En grupos 1-naftilo monosustituídos, el sustituyente puede situarse en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos 2-naftilo monosustituídos, el sustituyente puede situarse en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos naftilo disustituídos, los sustituyentes pueden asimismo situarse en cualquier posición deseada en el anillo a través del cual se une el grupo naftilo y/o en el otro anillo.

En restos de heterociclos aromáticos que representan R^2 , R^3 , R^{24} o el grupo Het^2 , que pueden designarse como grupos heteroarilo, así como en todos los demás anillos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I incluyendo los grupos Het^1 , Het^3 y grupos heterocíclicos no aromáticos que representan R^3 y R^{24} , los heteroátomos del anillo se eligen generalmente entre N, O y S, donde N incluye átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente así como el átomo de nitrógeno del anillo que no lleva un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Los heteroátomos del anillo pueden situarse en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico se conozca en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de la fórmula I tal como el uso como una sustancia farmacéutica. En una modalidad de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo, en otra modalidad dos heteroátomos del anillo elegidos entre oxígeno y azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo. Los anillos saturados no contienen un doble enlace dentro del anillo. Los sistemas de anillos insaturados pueden ser aromáticos o estar parcialmente insaturados, incluyendo parcialmente aromáticos, en cuyo último caso un anillo de un sistema de anillos bicíclicos es aromático y el sistema de anillos está unido a través de un átomo del anillo no aromático. Dependiendo del grupo respectivo, los anillos insaturados pueden contener uno, dos, tres, cuatro o cinco dobles enlaces dentro del anillo. Los grupos aromáticos contienen un sistema cíclico de seis o diez electrones π deslocalizados en el anillo. Dependiendo del grupo respectivo, los anillos heterocíclicos saturados e insaturados no aromáticos, incluyendo Het^1 , Het^3 y grupos no aromáticos que representan R^3 y R^{24} , pueden ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una modalidad de la invención, los anillos heterocíclicos aromáticos son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros, en otra modalidad anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 9 miembros o 10 miembros, en

otra modalidad anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros, donde los anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros están compuestos por dos anillos de 5 miembros condensados, un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que están condensados entre sí, y dos anillos de 6 miembros condensados, respectivamente. En los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos, uno o los dos anillos pueden contener miembros hetero en el anillo, y uno o los dos anillos pueden ser aromáticos. En general, los sistemas de anillos bicíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático se denominan aromáticos cuando están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo aromático, y no aromáticos cuando se unen a través de un átomo de carbono en el anillo no aromático. A menos que se indique otra cosa, los grupos heterocíclicos, incluyendo grupos heterocíclicos aromáticos, pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y, en el caso de heterociclos de nitrógeno, a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo. En una modalidad de la invención, un grupo heterocíclico aromático en un compuesto de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico aromático, se une a través de un átomo de carbono del anillo, en otra modalidad, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una modalidad de la invención el número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos del anillo en cualquier otro grupo heterocíclico, es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1, donde los heteroátomos del anillo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos pueden estar, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes, que se indican en la definición del grupo respectivo. Los sustituyentes en grupos heterocíclicos pueden situarse en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo el sustituyente puede situarse en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6.

Son ejemplos de heterociclos parentales, a partir de los cuales pueden

- obtenerse grupos heterocíclicos que incluyen grupos heterocíclicos aromáticos, grupos heterocíclicos saturados y grupos heterocíclicos insaturados no aromáticos, azeto, oxeto, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, [1,3]dioxol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isotiazol (= [1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, tetrazol, piridina, pirano, tiopirano, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,2,3]triazina, [1,3]ditiina, [1,4]ditiina, [1,2,4]triazina, [1,3,5]triazina, [1,2,4,5]tetrazina, azepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, [1,3]oxazepina, [1,4]oxazepina, [1,3]tiazepina, [1,4]tiazepina, azocina, azecina, ciclopenta[b]pirrol, 2-azabíciclo[3.1.0]hexano, 3-azabíciclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzofurano, [1,3]benzodioxol (= 1,2-metilendioxibenceno), [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzoimidazol, tieno[3,2-c]piridina, cromeno, isocromeno, [1,4]benzodioxina, [1,4]benzoxazina, [1,4]benzotiazina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, [1,8]naftiridina y otras naftiridinas, pteridina, y los heterociclos saturados y parcialmente saturados respectivos en los que uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o todos los dobles enlaces dentro del sistema de anillos, incluyendo dobles enlaces en un anillo aromático se reemplazan por enlaces sencillos, tales como azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dihidropiridina, piperidina, tetrahidropirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepano, cromano, isocromano, [1,4]benzodioxano (= 1,2-etilendioxibenceno), 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, por ejemplo.
- Son ejemplos de restos de heterociclos aromáticos, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, tiofenilo (= tienilo) incluyendo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, piridinilo (= piridilo) incluyendo piridin-2-ilo (= 2-piridilo), piridin-3-ilo (= 3-piridilo) y piridin-4-ilo (= 4-piridilo), imidazolilo incluyendo, por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo y 1H-imidazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo incluyendo 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo y 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, tetrazolilo incluyendo 1H-tetrazol-1-ilo y 1H-tetrazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo) incluyendo quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo. Son ejemplos de restos de heterociclos saturados e insaturados no aromáticos, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, azetidínilo, pirrolidínilo incluyendo pirrolidin-1-ilo,

- pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidinilo incluyendo piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, azepanilo, azocanilo, azecanilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 5 octahidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, octahidro-1H-isoindolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 10 1,2-dihidropirimidinilo, piperazinilo, [1,3]diazepanilo, [1,4]diazepanilo, oxazolidinilo, [1,3]oxazinanilo, [1,3]oxazepanilo, morfolinilo incluyendo morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepanilo, tiazolidinilo, [1,3]tiazinanilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazinilo, [1,3]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, oxetanilo, 15 tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolidinilo, [1,2,4]-tiadiazolidinilo, [1,2,4]triazolidinilo, [1,3,4]oxadiazolidinilo, [1,3,4]tiadiazolidinilo, [1,3,4]triazolidinilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotienilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidropirrolilo, 2,3-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 2,5-dihidroisoxazolilo, 2,3-dihidroisotiazolilo, 20 dihidroisotiazolilo, 4,5-dihidroisotiazolilo, 2,5-dihidroisotiazolilo, 2,3-dihidropirazolilo, 4,5-dihidropirazolilo, 2,5-dihidropirazolilo, 2,3-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2,5-dihidrooxazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidroimidazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, 2,5-dihidroimidazolilo, tetrahidropiridazinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirazinilo, 25 tetrahydro[1,3,5]triazinilo, [1,3]ditianilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,3]dioxolanilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidrotienilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptilo incluyendo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-ilo, uniéndose 30 todos a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo o átomo de nitrógeno del anillo y que están opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una modalidad de la invención, cualquier halógeno en un compuesto de la fórmula I se elige independientemente 35 de cualquier otro halógeno entre flúor, cloro y bromo, en otra modalidad entre flúor y cloro.

Cuando un grupo oxo está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema parental. Por lo tanto, si un grupo CH_2 en una cadena o un anillo está sustituido con oxo, es decir, con un átomo de oxígeno doblemente enlazado, se convierte en un grupo $\text{C}(\text{O})$ (= $\text{C}(\text{=O})$). Evidentemente, un grupo oxo no puede aparecer como sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como, por ejemplo, en un grupo fenilo. Cuando un átomo de azufre del anillo en un grupo heterocíclico puede llevar uno o dos grupos oxo, es un átomo de azufre S no oxidado en caso de que no porte ningún grupo oxo, o es un grupo $\text{S}(\text{O})$ (= grupo sulfóxido, grupo S-óxido) en caso de que porte un grupo oxo, o es un grupo $\text{S}(\text{O})_2$ (= grupo sulfona, grupo S,S-dióxido) en caso de que porte dos grupos oxo.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos. Con respecto a cada centro quiral, independientemente de cualquier otro centro quiral, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en configuración S o sustancialmente en configuración S, o en configuración R o sustancialmente en configuración R, o en forma de una mezcla del isómero S y del isómero R en cualquier proporción. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención que pueden existir en forma de enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, en forma de antípodas levorrotatorias y dextrorrotatorias, y en forma de mezclas de dos enantiómeros en todas las relaciones incluyendo racematos. En el caso de una isomería E/Z, o isomería cis/trans, por ejemplo sobre dobles enlaces o anillos tales como anillos de cicloalquilo, la invención incluye la forma E y la forma Z, o la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. En una modalidad de la invención, un compuesto que puede aparecer en dos o más formas estereoisoméricas es un estereoisómero individual puro o prácticamente puro. La preparación de estereoisómeros individuales puede realizarse, por ejemplo, por separación de una mezcla de isómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de fórmula I o en la

etapa de un material de partida o un intermedio durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

En caso de que los compuestos de la fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos formadores de sal, la invención también incluye sus sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, tal como un grupo hidroxycarbonilo (= grupo carboxi = grupo C(O)-OH), pueden estar presentes en dichos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o en forma de sales de amonio. Los ejemplos más específicos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de amonio cuaternario tales como sales de tetraalquilamonio, o sales de adición de ácidos con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo que puede protonarse tal como un grupo amino o un heterociclo de nitrógeno, pueden estar presentes en dichos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la invención, en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen hidrogenocloruro, hidrogenobromuro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y otros ácidos conocidos por la persona especialista en la técnica. Si un compuesto de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas (= betaínas, zwitteriones). Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos convencionales que se conocen por el especialista en la técnica, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de la fórmula I con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o diluyente, o por intercambio aniónico de otra sal. La invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica del ácido o base que forma la sal, no son directamente adecuadas para el uso en composiciones farmacéuticas pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales

fisiológicamente aceptables.

La presente invención también incluye todos los solvatos de compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcoholes (C₁-C₄), metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I, y también
5 profármacos y derivados de los compuestos de la fórmula I que pueden no mostrar necesariamente actividad farmacológica in vitro pero que se convierten in vivo en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

En una modalidad de la invención, A es $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-$, donde a se
10 elige entre 0 y 1 y donde el resto CR^6R^7 se une al grupo R³, en otra modalidad A es $-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, donde b se elige entre 0 y 1 y donde el resto CR^6R^7 se une al anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I, en otra modalidad A es $-CR^6R^7-$, en otra modalidad A se elige entre $-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-$, en otra modalidad A es $-CH_2-$, en otra modalidad A es $-CH_2-CH_2-$, en otra modalidad A es $-C(CH_3)_2-$,
15 en otra modalidad A es ciclopropano-1,1-diilo, es decir, en la última modalidad A es $-CR^6R^7-$ y R⁶ y R⁷ juntos son el grupo divalente $-CH_2-CH_2-$.

En una modalidad de la invención, R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het¹-C_uH_{2u}-, en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het¹-C_uH_{2u}-, en otra modalidad entre
20 alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₆) y alquenilo (C₂-C₆), en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₆), en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₄). En una modalidad, el número u se elige entre 0, 1 ó 2, en otra modalidad entre 0 ó 1, en otra modalidad entre 1, 2 ó 3, en otra
25 modalidad entre 1 ó 2, en otra modalidad u es 0, en otra modalidad u es 1. En una modalidad, un grupo alquilo (C₁-C₆) que representa R¹ es alquilo (C₂-C₆), en otra modalidad alquilo (C₃-C₅), en otra modalidad alquilo (C₂-C₅). En una modalidad, un grupo alquenilo (C₂-C₆) y un grupo alquinilo (C₂-C₆) que representan R¹ son alquenilo (C₃-C₆) y alquinilo (C₃-C₆), en otra modalidad alquenilo (C₃-C₄) y alquinilo
30 (C₃-C₄), respectivamente. En una modalidad, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) presente en R¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), en otra modalidad cicloalquilo (C₃-C₅).

En una modalidad de la invención, R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 6 miembros o bicíclico de 9 miembros a 10 miembros, en otra modalidad R² se elige entre fenilo y un resto de un
35 heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros a 6 miembros, en otra modalidad R² se elige entre fenilo y piridinilo, en otra modalidad R² es fenilo, en

otra modalidad R^2 es piridinilo, en otra modalidad R^2 es un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros a 6 miembros, en otra modalidad R^2 es un resto de un heterociclo bicíclico aromático de 9 miembros a 10 miembros, donde todos los grupos están opcionalmente sustituidos y donde el heterociclo se define como se ha especificado con respecto a R^2 . En una modalidad, un resto de un heterociclo aromático que representa R^2 puede contener uno o más átomos de nitrógeno del anillo que no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, como ocurre en un anillo de piridina, por ejemplo, pero R^2 no contiene un átomo de nitrógeno en el anillo que puede llevar, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o un sustituyente, como ocurre en un anillo de pirrol. En una modalidad, el número de heteroátomos del anillo en un grupo heterocíclico aromático que representa R^2 es 1 ó 2, en otra modalidad es 1. En una modalidad, un resto de un grupo heterocíclico aromático que representa R^2 se elige entre furanilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra modalidad entre furanilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra modalidad entre furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra modalidad entre furanilo, tiofenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra modalidad entre furanilo, tiofenilo y piridinilo, en otra modalidad un resto de un grupo heterocíclico aromático que representa R^2 es un grupo piridinilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a R^2 . En otra modalidad, R^2 se elige entre uno o más de los grupos furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, en otra modalidad entre fenilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, en otra modalidad entre piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, en otra modalidad entre fenilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a R^2 . En una modalidad, el número de sustituyentes R^{22} que están presentes opcionalmente en átomos de carbono del anillo en R^2 , es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra modalidad 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. Los átomos de carbono del anillo en R^2 que no llevan un sustituyente R^{22} , llevan un átomo de hidrógeno.

El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R^3 puede ser carbocíclico o heterocíclico. En una modalidad de la invención, el número de heteroátomos del anillo dentro de R^3 es 0, 1, 2 ó 3, en otra modalidad es 0, 1 ó 2, en otra modalidad es 0 ó 1, en otra modalidad es 0, en otra modalidad es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad es 1, 2 ó 3, en otra modalidad es 1 ó 2, en otra modalidad es 1. En una modalidad, los heteroátomos del anillo en R^3 se eligen entre N y O, en

otra modalidad entre N y S, en otra modalidad entre O y S, en otra modalidad son N, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente como ocurre en heterociclos saturados o parcialmente saturados o en anillos aromáticos de 5 miembros en heterociclos tales como pirrol o benzoimidazol, por ejemplo, o no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como ocurre en heterociclos aromáticos tales como imidazol o piridina, por ejemplo, o como en el caso de que R^3 esté unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En general, R^3 puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y cualquier átomo de nitrógeno del anillo. En una modalidad, R^3 se une a través de un átomo de carbono del anillo, en otra modalidad a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En un resto de un heterociclo que representa R^3 que comprende uno o más átomos de azufre del anillo, en una modalidad uno de los átomos de azufre del anillo no está oxidado o lleva uno o dos grupos oxo, y cualquier otro átomo de azufre del anillo no está oxidado. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R^3 puede estar insaturado y en este caso contiene 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1, dobles enlaces dentro del anillo y puede ser, en cualquiera de dichos uno o dos anillos, aromático o no aromático, o saturado, y en este caso no contiene dobles enlaces dentro del anillo. En una modalidad de la invención, R^3 está saturado o es aromático. Si R^3 comprende átomos de nitrógeno del anillo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} , uno de estos átomos de nitrógeno o dos de estos átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un sustituyente R^{31} . En una modalidad, el número de sustituyentes opcionales R^{32} sobre átomos de carbono del anillo en R^3 es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en otra modalidad 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra modalidad 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. R^3 puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una modalidad, R^3 es de 4 miembros a 9 miembros, en otra modalidad de 4 miembros a 8 miembros, en otra modalidad de 4 miembros a 7 miembros, en otra de 5 miembros a 7 miembros, en otra modalidad de 5 miembros o 6 miembros, en otra modalidad de 6 miembros, en otra modalidad de 8 miembros a 10 miembros, en otra modalidad de 9 miembros a 10 miembros. En una modalidad, R^3 es monocíclico, en otra modalidad bicíclico. En una modalidad, un grupo bicíclico que representa R^3 es al menos de 7 miembros. Entre otros, el resto de un anillo que representa R^3 puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un resto de un grupo heterocíclico insaturado, aromático o no aromático o un resto

de un grupo heterocíclico saturado, que están todos opcionalmente sustituidos sobre átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo como se ha especificado con respecto a R^3 . Siempre que puedan aplicarse, todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a dichos grupos se aplican de forma correspondiente a R^3 . Otro ejemplo de grupos que pueden representar R^3 son grupos cicloalquenilo tales como grupos cicloalquenilo (C_5-C_7) que pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo y están opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a R^3 . En una modalidad, los sustituyentes opcionales R^{32} sobre un grupo cicloalquenilo que representa R^3 se eligen entre flúor y alquilo (C_1-C_4). En una modalidad, los grupos cicloalquenilo contienen un doble enlace dentro del anillo que puede estar presente en cualquier posición. Son ejemplos de cicloalquenilo ciclopentenilo incluyendo ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, ciclohexenilo incluyendo ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo y cicloheptenilo incluyendo ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclopent-3-enilo y ciclohept-4-enilo. Son ejemplos de restos de anillos, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de R^3 en una modalidad de la invención, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidrofurano incluyendo tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidropirano incluyendo tetrahidropirano-4-ilo, azetidino incluyendo azetidin-1-ilo, pirrolidino incluyendo pirrolidin-1-ilo, piperidino incluyendo piperidin-1-ilo, imidazolidino incluyendo imidazolidin-1-ilo, piperazino incluyendo piperazin-1-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo incluyendo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, [1,4]oxazepano incluyendo [1,4]oxazepan-4-ilo, tiazolidino incluyendo tiazolidin-3-ilo, isotiazolidino incluyendo isotiazolidin-2-ilo, morfolino incluyendo morfolin-4-ilo, tiomorfolino incluyendo tiomorfolin-4-ilo, pirazolilo incluyendo pirazol-1-ilo, imidazolilo incluyendo imidazol-1-ilo, [1,2,3]triazolilo incluyendo [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazolilo incluyendo [1,2,4]triazol-1-ilo, piridinilo incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, y benzoimidazolilo incluyendo 2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo, donde en todos ellos, si es aplicable, uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} , y donde todos ellos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes, y donde en todos ellos, si es aplicable, un átomo de azufre del anillo puede estar sin oxidar, es decir, estar presente en forma de un átomo de azufre, o llevar uno o dos grupos oxo, es decir, estar presente en forma de un sulfoxido o sulfona.

En una modalidad, R^3 se elige entre fenilo y un resto de un anillo

- monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, en otra modalidad entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 miembros a 7 miembros, en otra modalidad entre fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, en otra
- 5 modalidad entre fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 7 miembros, en otra modalidad entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, en otra modalidad entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 7 miembros, donde en todas estas modalidades, el anillo monocíclico comprende 1 ó 2
- 10 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el fenilo, piridinilo y el resto de un anillo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con
- 15 sustituyentes R^{32} iguales o diferentes. En otra modalidad, R^3 se elige entre uno cualquiera o más de los grupos fenilo, pirrolidinilo incluyendo pirrolidin-1-ilo, piperidinilo incluyendo piperidin-1-ilo, morfolinilo incluyendo morfolin-4-ilo, imidazolilo incluyendo imidazol-1-ilo, y piridinilo incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, donde en todos ellos, si es aplicable, uno de los átomos de
- 20 nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} , y donde todos ellos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes. En otra modalidad, R^3 es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{32} iguales o diferentes. En otra modalidad, R^3 se elige entre pirrolidinilo incluyendo
- 25 pirrolidin-1-ilo, piperidinilo incluyendo piperidin-1-ilo y morfolinilo incluyendo morfolin-4-ilo, en otra modalidad, R^3 es morfolin-4-ilo, donde en todos ellos, los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} , y donde todos ellos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes.
- 30 En una modalidad de la invención, R^4 , R^5 , R^8 y R^9 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y metilo, en otra modalidad entre hidrógeno y flúor, en otra modalidad entre hidrógeno y metilo, y en otra modalidad R^4 , R^5 , R^8 y R^9 son todos hidrógeno. En una modalidad, R^4 y R^5 son iguales. En otra modalidad, R^8 y R^9 son iguales.
- 35 En una modalidad de la invención, el grupo alcanodiilo (C_2-C_8) divalente que representa los dos grupos R^6 y R^7 juntos y que puede ser lineal o ramificado,

y que junto con el átomo de carbono que lleva R^6 y R^7 forma un anillo de cicloalcano que lleva el grupo CR^4R^5 o el anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I y el grupo CR^6R^9 o el grupo R^3 en el mismo átomo de carbono del anillo, es un grupo alcanodiilo (C_2-C_5), en otra modalidad un grupo alcanodiilo (C_2-C_4), en otra modalidad un grupo alcanodiilo (C_2-C_3), en otra modalidad un grupo alcanodiilo C_2 . En una modalidad, el grupo alcanodiilo (C_2-C_8) divalente que representa los dos grupos R^6 y R^7 juntos, se une a través de dos átomos de carbono diferentes al átomo de carbono que lleva R^6 y R^7 , y en otra modalidad el grupo alcanodiilo (C_2-C_8) divalente es una cadena de dos o más grupos CH_2 y se une al átomo de carbono que lleva R^6 y R^7 a través de los átomos de carbono terminales de la cadena. En una modalidad, el grupo alcanodiilo (C_2-C_8) divalente que representa R^6 y R^7 juntos, se elige entre $-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y el anillo formado junto con el átomo de carbono que lleva R^6 y R^7 es por lo tanto un anillo de ciclopropano o un anillo de ciclobutano, respectivamente, y en otra modalidad el grupo alcanodiilo (C_2-C_8) divalente que representa R^6 y R^7 juntos, es el grupo $-CH_2-CH_2-$. En una modalidad de la invención, R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor, metilo y etilo, en otra modalidad entre hidrógeno, flúor y metilo, en otra modalidad entre hidrógeno y flúor, en otra modalidad entre hidrógeno y metilo, en otra modalidad R^6 y R^7 son los dos hidrógeno, o en todas estas modalidades, R^6 y R^7 juntos son alcanodiilo (C_2-C_8). En otra modalidad, R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor, metilo y etilo, en otra modalidad entre hidrógeno, flúor y metilo, en otra modalidad entre hidrógeno y flúor, en otra modalidad entre hidrógeno y metilo, en otra modalidad R^6 y R^7 son los dos hidrógeno. En otra modalidad, R^6 y R^7 juntos son alcanodiilo (C_2-C_8).

En una modalidad de la invención, el número v se elige entre 0 y 1, en otra modalidad es 0, en otra modalidad es 1. En una modalidad, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) presente en R^{21} es cicloalquilo (C_3-C_6), en otra modalidad cicloalquilo (C_3-C_5), en otra modalidad ciclopropilo. En una modalidad, R^{21} se elige entre alquilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_3), en otra modalidad R^{21} es metilo.

En una modalidad de la invención, los sustituyentes R^{22} que están presentes opcionalmente sobre el grupo R^2 , se eligen entre halógeno, hidroxi, amino, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$, en otra modalidad entre halógeno, hidroxi, amino, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-$

- NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1 - C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-, en otra modalidad
- 5 entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1 - C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} y R^{24} -O-, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m-, amino, ciano,
- 10 hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1 - C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} -O- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), alquiloxi (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m-, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1 - C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{24} -O- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m-, amino, ciano, hidroxycarbonilo,
- 15 alquiloxicarbonilo (C_1 - C_4), aminocarbonilo y aminosulfonilo, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m-, amino, ciano y aminosulfonilo, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m- y amino, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno,
- 20 hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), amino, R^{23} -O- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), amino, alquiloxi (C_1 - C_4) y R^{23} -O-, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), amino, alquiloxi (C_1 - C_4) y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4) y R^{23} -O-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1 - C_4) y R^{23} -O-, en otra modalidad entre halógeno y R^{23} , en otra
- 25 modalidad entre halógeno, alquilo (C_1 - C_4) y R^{24} , donde en todas estas modalidades R^{23} y R^{24} son como se han definido.

- En una modalidad, 1, 2, 3 ó 4 de los sustituyentes R^{22} , en otra modalidad 1, 2 ó 3 de los sustituyentes R^{22} , en otra modalidad 1 ó 2 de los sustituyentes R^{22} , y en otra modalidad 1 de los sustituyentes R^{22} , que están presentes
- 30 opcionalmente sobre el grupo R^2 , se definen como en la definición general de R^{22} y por lo tanto se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1 - C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-, donde R^{23} y
- 35 R^{24} son como se han definido, y cualquier sustituyente adicional R^{22} que está presente opcionalmente sobre el grupo R^2 , por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes

adicionales R^{22} , o 1 ó 2 sustituyentes adicionales R^{22} , o 1 sustituyente adicional R^{22} , se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquilo (C_1-C_4))amino, alquilo (C_1-C_4)-C(O)-NH-, alquilo (C_1-C_4)-S(O)₂-NH-, alquilo (C_1-C_4)-NH-C(O)- y di(alquilo (C_1-C_4))aminocarbonilo, donde todos los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes flúor como se aplica generalmente a grupos alquilo. En una modalidad dichos sustituyentes R^{22} que están opcionalmente presentes en el grupo R^2 y que en la modalidad mencionada anteriormente se definen como en la definición general de R^{22} , por ejemplo 1 ó 2 de tales sustituyentes R^{22} , o 1 sustituyente R^{22} , se eligen entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{24} y R^{24} -O-, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, R^{23} , R^{23} -O- y R^{23} -NH-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), R^{23} -O- y R^{23} -NH-, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4) y R^{23} -O-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y R^{23} -O-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y R^{23} -NH-, en otra modalidad entre halógeno y R^{23} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} -O- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{24} -O- y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo y aminosulfonilo, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, ciano y aminosulfonilo, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-S(O)_m- y amino, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo,

amino, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-$ y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), amino, $R^{23}-O-$ y R^{24} , en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), amino y $R^{23}-O-$, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), amino, alquilo (C_1-C_4) y R^{24} , donde en todas estas modalidades R^{23} y R^{24} son como se han definido. En una modalidad, dichos sustituyentes R^{22} , que están opcionalmente presentes en el grupo R^2 y que en la modalidad antes mencionada están definidos como en la definición general de R^{22} , por ejemplo 1 ó 2 de los sustituyentes R^{22} , o 1 sustituyente R^{22} , no se sitúan sobre átomos de carbono del anillo dentro del grupo R^2 que son adyacentes al átomo a través del cual el grupo R^2 se une al anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I. En otra modalidad, en el caso de un grupo fenilo que representa R^2 , 1 ó 2 de estos sustituyentes R^{22} , o 1 de estos sustituyentes R^{22} , están presentes opcionalmente en cualquiera de las posiciones 3, 4 y 5 del grupo fenilo, y en otra modalidad 1 de estos sustituyentes R^{22} está presente en la posición 4 del grupo fenilo. En una modalidad, dichos sustituyentes adicionales R^{22} que están presentes opcionalmente sobre el grupo R^2 , por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales R^{22} , o 1 ó 2 sustituyentes adicionales R^{22} , o 1 sustituyente adicional R^{22} , se eligen entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo carbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquil (C_1-C_4)- $C(O)-NH-$, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_2-NH-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ y di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, aminocarbonilo, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquil (C_1-C_4)- $C(O)-NH-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ y di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, en otra modalidad entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4) y di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre halógeno y alquilo (C_1-C_4), donde en todas estas modalidades todos los grupos alquilo independientemente están opcionalmente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes flúor.

En una modalidad de la invención, R^{23} es alquilo (C_1-C_4), en otra modalidad alquilo (C_2-C_6), en otra modalidad alquilo (C_2-C_5), en otra modalidad alquilo (C_3-C_4), que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado. En una modalidad, el número de sustituyentes que están presentes opcionalmente sobre el grupo alquilo que representa R^{23} es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. En una

- modalidad, los sustituyentes opcionales sobre un grupo alquilo que representa R^{23} se eligen entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$, en otra modalidad
- 5 entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$ y $R^{25}-NH-C(O)-$, en otra modalidad entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, y $R^{25}-NH-C(O)-$, en otra modalidad entre $R^{25}-S(O)_m-$, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, y $R^{25}-NH-C(O)-$, en otra modalidad entre $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, y $R^{25}-NH-C(O)-$, en otra modalidad entre hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$, en otra modalidad entre hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$ y $R^{25}-C(O)-NH-$, en otra modalidad entre hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$ y $R^{25}-C(O)-NH-$, en otra modalidad entre hidroxilo, amino, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$ y $R^{25}-C(O)-NH-$.
- 10
- 15
- 20

En una modalidad de la invención, R^{23} es un grupo alquilo como se ha especificado anteriormente que está sustituido con uno más, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes como se ha especificado. En una modalidad, un átomo de carbono individual en un grupo alquilo que representa R^{23} no lleva más de un sustituyente elegido entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, $R^{24}-NH-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$ y restos de anillos R^{24} que se unen a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en otra modalidad no más de un sustituyente elegido entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, R^{24} , $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$ y restos de anillos R^{24} que se unen a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Algunos ejemplos de grupos, a partir de uno o más de los cuales puede elegirse R^{23} en una modalidad de la invención, son grupos alquilo sustituidos con uno o más, por ejemplo con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes elegidos entre hidroxilo y $R^{25}-O-$, incluyendo grupos tales como hidroxilo-alquilo (C_1-C_6), dihidroxilo-alquilo (C_1-C_6), trihidroxilo-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con un sustituyente

25

30

35

hidroxi y un sustituyente $R^{25}-O-$, alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con un sustituyente hidroxi y dos sustituyentes $R^{25}-O-$ iguales o diferentes, alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con dos sustituyentes hidroxi y un sustituyente $R^{25}-O-$, y alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes

5 $R^{25}-O-$, por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 2,3-dihidroxiobutilo, 2,3,4-trihidroxiobutilo, 2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-hidroxi-3-metoxipropilo, 2-hidroxi-3-isopropoxipropilo, 2,3-dimetoxipropilo, 2-hidroxi-3-(carboximetoxi)propilo, 2-hidroxi-3-(2-carboxietoxi)propilo, 2-hidroxi-3-

10 (carboxipropoxi)propilo, 2-hidroxi-3-(4-carboxibutoxi)propilo, 2,3-dihidroxi-4-metoxibutilo. Otros ejemplos de grupos, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de R^{23} en una modalidad de la invención, son grupos alquilo sustituidos con uno o más, por ejemplo con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes elegidos entre hidroxi y $R^{25}-O-$, y además con uno o más, por ejemplo con 1 ó 2, o con 1,

15 sustituyentes de nitrógeno opcionalmente sustituidos elegidos entre amino, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$ y restos de anillos R^{24} que se unen a través de un átomo de nitrógeno del anillo, incluyendo grupos tales como alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con un sustituyente hidroxi y uno de dichos sustituyentes de nitrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con

20 dos sustituyentes hidroxi y uno de dichos sustituyentes nitrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con un sustituyente hidroxi, un sustituyente $R^{25}-O-$ y uno de dichos sustituyentes de nitrógeno, y alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con un sustituyente $R^{25}-O-$ y uno de dichos sustituyentes de nitrógeno, por ejemplo 3-amino-2-hidroxiopropilo, 3-metilamino-2-hidroxiopropilo, 3-isopropilamino-2-

25 hidroxiopropilo, 3-ciclopropilamino-2-hidroxiopropilo, 3-dimetilamino-2-hidroxiopropilo, 3-(azetidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propilo, 2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propilo, 3-acetilamino-2-hidroxiopropilo, 3-(2-hidroxiacetil)amino-2-hidroxiopropilo, 3-(2-aminoacetil)amino-2-hidroxiopropilo, 3-(2-carboxiacetil)amino-2-hidroxiopropilo, 3-(carboximetilamino)-2-

30 hidroxiopropilo, 3-(2-carboxietilamino)-2-hidroxiopropilo, 3-(3-carboxipropilamino)-2-hidroxiopropilo, 3-(2-carboxiazetidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 3-(3-carboxiazetidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 3-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 3-(3-carboxipirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 3-(2-carboxipiperidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 3-(3-carboxipiperidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 3-(4-carboxipiperidin-1-il)-2-hidroxiopropilo, 4-

35 amino-2,3-dihidroxiobutilo, 4-acetilamino-2,3-dihidroxiobutilo, 4-(2-hidroxiacetil)amino-2,3-dihidroxiobutilo, 3-amino-2-metoxipropilo, 3-acetilamino-2-

metoxipropilo, 3-(2-hidroxiacetil)amino-2-metoxipropilo.

En una modalidad de la invención, R^{24} es un resto de un anillo monocíclico, en otra modalidad un resto de un anillo bicíclico. El resto de un anillo que representa R^{24} puede ser carbocíclico o heterocíclico. En una modalidad, el
5 resto de un anillo monocíclico que representa R^{24} es carbocíclico, en otra modalidad heterocíclico. En una modalidad, el resto de un anillo bicíclico que representa R^{24} es carbocíclico, en otra modalidad heterocíclico. En una modalidad de la invención, el número de heteroátomos del anillo dentro de R^{24} es 0, 1, 2 ó 3, en otra modalidad 0, 1 ó 2, en otra modalidad es 0 ó 1, en otra modalidad 1, 2, 3 ó
10 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad es 1 y en otra modalidad es 0. En una modalidad de la invención, el resto de un anillo monocíclico que representa R^{24} es un grupo tetrazolilo, por ejemplo 1H-tetrazol-5-ilo.

En una modalidad, los heteroátomos del anillo en R^{24} se eligen entre N y
15 O, en otra modalidad entre O y S, en otra modalidad son N, donde el átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, como ocurre en heterociclos saturados o parcialmente saturados o en heterociclos aromáticos de 5 miembros tales como pirrol, por ejemplo, o no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, como ocurre en heterociclos aromáticos tales como
20 piridina, por ejemplo, o como en el caso en el que R^{24} se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En general, R^{24} puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y cualquier átomo de nitrógeno del anillo. En caso de que R^{24} se una a un heteroátomo, en una modalidad R^{24} se une a través de un átomo de carbono del anillo. En otra modalidad, R^{24} se une a través
25 de un átomo de carbono del anillo independientemente del átomo al que esté unido R^{24} . En otra modalidad, R^{24} se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. El resto de un anillo que representa R^{24} puede estar insaturado y en este caso puede contener 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1, dobles enlaces dentro del anillo y ser aromático o no aromático, o estar saturado, y en este caso contiene dobles
30 enlaces dentro del anillo. En una modalidad de la invención, R^{24} está saturado o es aromático, en otra modalidad R^{24} está saturado, en otra modalidad R^{24} es aromático. En una modalidad, R^{24} es un resto de un anillo saturado o insaturado no aromático. Si R^{24} comprende átomos de nitrógeno del anillo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{28} , uno de estos átomos de nitrógeno o
35 dos de estos átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un sustituyente R^{26} . En una modalidad, el número de sustituyentes opcionales R^{27} en átomos de carbono

del anillo en R^{24} es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra modalidad 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. R^{24} puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una modalidad, R^{24} es de 4 miembros a 6 miembros, en otra modalidad de 5 miembros a 6 miembros, en otra

5 modalidad de 4 miembros o 5 miembros. Entre otros, el resto de un anillo monocíclico que representa R^{24} puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un resto de un grupo heterocíclico insaturado, aromático o no aromático o un resto de un grupo heterocíclico saturado, y el resto de un anillo bicíclico que

10 representa R^{24} puede ser un grupo bicicloalquilo, un resto de un grupo heterocíclico no aromático, insaturado, bicíclico o un resto de un grupo heterocíclico saturado bicíclico, estando todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a R^{24} . Siempre que puedan aplicarse, todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a dichos grupos se aplican de forma correspondiente a R^{24} . Otro ejemplo de grupos que pueden representar R^{24}

15 son grupos cicloalquenilo tales como grupos cicloalquenilo (C_5-C_7) que pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo y están opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a R^{24} . En una modalidad, los sustituyentes opcionales sobre un grupo cicloalquenilo que representa R^{24} se eligen entre flúor y alquilo (C_1-C_4). En una modalidad, los grupos cicloalquenilo

20 contienen un doble enlace dentro del anillo que puede estar presente en cualquier posición. Todas las explicaciones dadas con respecto a grupos cicloalquenilo que representan R^3 se aplican asimismo a grupos cicloalquenilo que representan R^{24} . Son ejemplos de restos de anillos monocíclicos, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de R^{24} en una modalidad de la invención, azetidin-1-ilo,

25 pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo, estando todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado. En una modalidad, R^{24} se elige entre uno cualquiera o más de los restos azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo, en otra modalidad los restos azetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo, en otra modalidad los

30 restos azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, y piperidin-1-ilo, en otra modalidad los restos pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo, en otra modalidad los restos pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, estando todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado.

En una modalidad de la invención, el número w se elige entre 0 y 1, en

35 otra modalidad entre 1 y 2, en otra modalidad es 0, en otra modalidad es 1. En una modalidad, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) presente en R^{25} es cicloalquilo (C_3-

C_6), en otra modalidad cicloalquilo (C_3-C_5), en otra modalidad cicloalquilo (C_5-C_7), en otra modalidad cicloalquilo (C_5-C_6). En una modalidad, R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_6), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_3), en
 5 otra modalidad entre alquilo (C_1-C_6), fenilo y Het^2 , en otra modalidad entre cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , en otra modalidad entre fenilo y Het^2 , en otra modalidad entre fenilo, en otra modalidad entre Het^2 , que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado. En una modalidad, un grupo Het^2 que representa R^{25} es un resto de un heterocíclico monocíclico aromático de 5 miembros que
 10 comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, en otra modalidad un grupo Het^2 que representa R^{25} se elige entre tetrazolilo, por ejemplo 1H-tetrazol-5-ilo, triazolilo, por ejemplo 4H-[1,2,4]-triazolilo incluyendo 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, furanilo, tienilo, pirrolilo y piridinilo, por ejemplo piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o piridin-2-ilo, en otra modalidad un grupo Het^2 que
 15 representa R^{25} se elige entre tetrazolilo, por ejemplo 1H-tetrazol-5-ilo y triazolilo, por ejemplo 4H-[1,2,4]-triazolilo incluyendo 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, donde todos los grupos Het^2 que representan R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo como se ha indicado y/o uno de los átomos de nitrógeno del anillo en los grupos Het^2 puede llevar un átomo de hidrógeno o un
 20 sustituyente alquilo (C_1-C_4).

En una modalidad, el número de sustituyentes opcionales sobre los grupos alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} que representan R^{25} es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. En otra modalidad, los grupos alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} que representan
 25 R^{25} están sin sustituir. En una modalidad, el número de sustituyentes opcionales sobre átomos de carbono del anillo de los grupos fenilo y Het^2 presente en R^{25} , es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. En otra modalidad, los grupos fenilo y Het^2 presentes en R^{25} están sin sustituir. En una modalidad, los sustituyentes en grupos alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)-
 30 C_wH_{2w-} que representan R^{25} se eligen entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , en otra modalidad entre hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4),
 35 aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , en otra modalidad entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4),

- di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo, Het² y Het³, en otra modalidad entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m⁻, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C₁-C₄),
- 5 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo, morfolin-4-ilo, furilo y piridilo, en otra modalidad entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), amino, (C₁-C₄)-alquilamino (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra modalidad entre hidroxilo, amino, alquilamino (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra modalidad entre hidroxilo y amino, en otra modalidad entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄),
- 10 di(alquil (C₁-C₄))amino, hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C₁-C₄), en otra modalidad entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C₁-C₄), en otra modalidad entre hidroxilo, hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C₁-C₄), donde todos los sustituyentes fenilo, Het² y Het³ están opcionalmente sustituidos como se ha indicado. En una modalidad, un átomo de carbono individual en los
- 15 grupos alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}⁻ que representan R²⁵ no lleva más de un sustituyente elegido entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m⁻, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, y heterociclos unidos a través de un átomo de nitrógeno del
- 20 anillo, en otra modalidad no más de un sustituyente elegido entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))amino. En una modalidad, los sustituyentes en los grupos fenilo y Het² presentes en R²⁵ se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}⁻, alquiloxi (C₁-C₄) y ciano, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}⁻, hidroxilo y
- 25 alquiloxi (C₁-C₄), en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y ciano, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra modalidad entre halógeno y alquilo (C₁-C₄), donde el número w es
- 30 como se ha indicado. En una modalidad, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) en un sustituyente sobre un grupo fenilo o Het² presente en R²⁵ es un cicloalquilo (C₃-C₆), en otra modalidad cicloalquilo (C₃-C₅), en otra modalidad cicloalquilo (C₃-C₄), en otra modalidad es ciclopropilo.

- En una modalidad de la invención, el número x se elige entre 0 y 1, en otra
- 35 modalidad es 0, en otra modalidad es 1. En una modalidad, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) presente en R²⁶ es cicloalquilo (C₃-C₆), en otra modalidad cicloalquilo (C₃-

C₅), en otra modalidad cicloalquilo (C₅-C₇), en otra modalidad cicloalquilo (C₅-C₆), en otra modalidad es ciclopropilo. En una modalidad, R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄), en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₃), que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado. En una modalidad, el número de sustituyentes sobre los grupos alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}- que representan R²⁶ es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. En otra modalidad, dichos grupos están sin sustituir. En una modalidad, los sustituyentes en R²⁶ se eligen entre hidroxil, hidroxycarbonil y alquiloxicarbonil (C₁-C₄), en otra modalidad entre hidroxycarbonil y alquiloxicarbonil (C₁-C₄). En una modalidad, un átomo de carbono individual en los grupos alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}- que representan R²⁶ no lleva más de un sustituyente elegido entre hidroxil y alquiloxi (C₁-C₄).

En una modalidad de la invención, R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxil-C_yH_{2y}-, alquiloxi (C₁-C₄), hidroxycarbonil-C_yH_{2y}-, alquiloxicarbonil (C₁-C₄)-C_yH_{2y}- y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxil, alquiloxi (C₁-C₄), hidroxycarbonil-C_yH_{2y}-, alquiloxicarbonil (C₁-C₄)-C_yH_{2y}- y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, en otra modalidad entre flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxycarbonil-C_yH_{2y}-, alquiloxicarbonil (C₁-C₄)-C_yH_{2y}- y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, en otra modalidad entre flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxil-C_yH_{2y}-, hidroxycarbonil-C_yH_{2y}- y alquiloxicarbonil (C₁-C₄)-C_yH_{2y}-, en otra modalidad entre flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxycarbonil-C_yH_{2y}- y alquiloxicarbonil (C₁-C₄)-C_yH_{2y}-, en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₄) e hidroxycarbonil-C_yH_{2y}-, en otra modalidad entre alquilo (C₁-C₄). En caso de que el resto de un anillo monocíclico que representa R²⁴ contenga cualquier grupo oxo como sustituyentes R²⁷, en una modalidad no están presentes más de dos de dichos sustituyentes oxo, y en otra modalidad no está presente más de uno de dichos sustituyente oxo. En una modalidad, los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2 y 3, en otra modalidad entre 0, 1 y 2, en otra modalidad entre 0 y 1, en otra modalidad entre 1 y 2, y en otra modalidad y es 0, y en otra modalidad y es 1.

En una modalidad de la invención, R²² se elige entre halógeno, hidroxil, amino, ciano, hidroxycarbonil, alquiloxicarbonil (C₁-C₄), R²³, R²³-O-, R²³-C(O), R²⁴, R²⁴-O- y R²⁴-C(O)-; y R²³ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, R²⁵-S(O)_m-, amino, hidroxycarbonil, R²⁵-O-C(O)-, aminocarbonil, R²⁴, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-C(O)-; y R²⁴ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4

- miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre O y S, donde uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con
- 5 sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} - y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , y
- 10 donde todos los fenilos en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde w se elige
- 15 entre 0, 1 y 2; y
- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil- C_yH_{2y} -, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxicarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4.
- 20 En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxil, amino, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - y $R^{24}-C(O)$ -; y
- R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más
- 25 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, $R^{25}-S(O)_m$ -, amino, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH$ -, $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-NH$ -, $R^{25}-N(R^{25})$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -; y
- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4
- 30 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{28} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de
- 35 carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het^2 , donde el

- alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo, Het² y Het³, y donde todos los fenilo y Het² de R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y
- 10 R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2, y
- R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, ciano, y
- 15 aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4.

- En una modalidad de la invención, R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo (C₁-C₄), R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- y R²⁴-C(O)-; y
- 20 R²³ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, R²⁵-S(O)_m-, amino, aminocarbonilo, R²⁴, R²⁴-NH-, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- y R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-; y
- 25 R²⁴ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²⁶ y
- 30 uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁷ iguales o diferentes; y

- R²⁵ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}- y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil
- 35

- (C₁-C₄))amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo y Het³, y donde todos los fenilos en R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2; y
- R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y
- 10 R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, ciano y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4.

- En una modalidad de la invención, R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo (C₁-C₄), R²³, R²³-O-, R²³-NH-,
- 15 R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- y R²⁴-C(O)-; y

- R²³ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, R²⁵-S(O)_m-, hidroxycarbonilo, R²⁵-O-C(O)-, R²⁴, R²⁴-NH-, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-
- 20 N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- y R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-; y

- R²⁴ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
- 25 nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²⁶ y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁷ iguales o diferentes; y

- R²⁵ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, fenilo y Het², donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, hidroxycarbonilo y alquilo (C₁-C₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo y Het², y donde todos los fenilo y Het² en R²⁵ están
- 35 opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄),

cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y

R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil- C_yH_{2y} -, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxil, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - y $R^{24}-C(O)$ -; y

R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, $R^{25}-S(O)_m$ -, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)$ -, R^{24} , $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -; y

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y

R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het^2 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el

cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y alquiloxicarbonilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y

- 5 R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxil-C_yH_{2y}-, alquilo (C₁-C₄), oxo, ciano, hidroxicarbonil-C_yH_{2y}-, alquilo (C₁-C₄)-C_yH_{2y}- y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4.

- 10 En una modalidad de la invención, R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, alquilo (C₁-C₄), R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- y R²⁴-C(O)-; y

- 15 R²³ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre R²⁵-S(O)_m-, amino, hidroxicarbonilo, R²⁵-O-C(O)-, aminocarbonilo, R²⁴, R²⁴-NH-, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- y R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-; y

- 20 R²⁴ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²⁶ y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁷ iguales o diferentes; y

- 25 R²⁵ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, fenilo y Het², donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano, hidroxicarbonilo y alquilo (C₁-C₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo, Het² y Het³, y
- 30 donde todos los fenilo y Het² de R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y

- 35 R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales

o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y

R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -,

5 donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - y $R^{24}-C(O)$ -, y

10 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m$ -, R^{24} , $R^{24}-NH$ -, $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-NH$ -, $R^{25}-N(R^{25})$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -, y

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4
15 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de
20 carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y

R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het², donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het² y Het³, y
25 donde todos los fenilo y Het² en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y
30 2; y

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y
2; y

35 R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo- C_yH_{2y} -, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente

entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-$

5 $C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$; y

R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; y

10 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde

15 el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y

R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), aminosulfonilo, ciano, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo y fenilo, y donde todos los fenilos en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2;

25 y

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y

30 R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo- C_yH_{2y} -, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-$

35 $C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$; y

- R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{24}-NH-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; y
- 5 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde
- 10 el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquiloxi (C_1-C_4) iguales o diferentes, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4),
- 15 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, ciano, fenilo y Het^2 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2; y
- 20 R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquiloxi (C_1-C_4) iguales o diferentes y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y
- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, y aminocarbonil- $C_yH_{2y}-$, donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4.
- 25 En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$; y
- R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{24}-NH-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$; y
- 30 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y
- 35

uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y

- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} - y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo y fenilo, y donde todos los fenilos en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y

- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquiloxi (C_1-C_4) iguales o diferentes y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y
- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4.

- En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - y $R^{24}-C(O)$ -; y

- R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m$ -, amino, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH$ -, $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-NH$ -, $R^{25}-N(R^{25})$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -; y

- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y

- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-

$S(O)_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), oxo, ciano, y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - y $R^{24}-C(O)$ -, y

R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m$ -, amino, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH$ -, $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-NH$ -, $R^{25}-N(R^{25})$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -, y

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y

R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} - y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het^3 , y donde todos los fenilos en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo,

alquilo (C₁-C₄) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2; y

R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y

- 5 R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), oxo, ciano, y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En una modalidad de la invención, R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo (C₁-C₄), R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-C(O)-, R²³-N(R²³)-

- 10 C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- y R²⁴-C(O)-; y

R²³ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre R²⁵-S(O)_m-, hidroxycarbonilo, R²⁵-O-C(O)-, aminocarbonilo, R²⁴, R²⁴-NH-, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- y R²⁵-

- 15 N(R²⁵)-C(O)-; y

R²⁴ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²⁸ y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁷ iguales o diferentes; y

- 20 R²⁵ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, fenilo y Het², donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, hidroxycarbonilo y alquilo (C₁-C₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo y Het², y donde todos los fenilo y Het² en R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y

- 30 R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo y alquilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y

R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

En una modalidad de la invención, R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, $R^{23}-S(O)_2-NH$ -, $R^{23}-C(O)$ -, $R^{23}-NH-C(O)$ -, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)$ -, $R^{23}-NH-S(O)_2$ -, R^{24} , $R^{24}-O$ - y $R^{24}-C(O)$ -; y

R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m$ -, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)$ -, R^{24} , $R^{24}-C(O)$ -, $R^{25}-O$ -, $R^{25}-C(O)$ -, $R^{25}-C(O)-NH$ -, $R^{25}-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH$ -, $R^{25}-NH-C(O)$ - y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)$ -; y

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{28} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes; y

R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het^2 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} -, hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2; y

R^{28} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y

R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

En una modalidad de la invención, R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4), fenil-

C_6H_{2q-} , alquilsulfonilo (C_1-C_4) y alquilcarbonilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4), fenil- C_6H_{2q-} , y alquilcarbonilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4), fenil- C_6H_{2q-} y alquilsulfonilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4), alquilsulfonilo (C_1-C_4) y alquilcarbonilo (C_1-C_4), en otra modalidad
 5 entre alquilo (C_1-C_4) y alquilcarbonilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_6H_{2q-} , en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4) y alquilsulfonilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4), donde el fenilo está opcionalmente sustituido como se ha indicado y q se define como se ha indicado. En una
 10 modalidad, el número de sustituyentes que están presentes opcionalmente sobre un grupo fenilo presente en R^{31} , independientemente de cualquier otro grupo, es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1, y en otra modalidad un grupo fenilo que representa R^{31} está sin sustituir. En una modalidad, los sustituyentes opcionales sobre un grupo fenilo presente en R^{31} se eligen, independientemente de cualquier otro grupo fenilo presente en R^{31} ,
 15 entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquiloxi (C_1-C_4), en otra modalidad entre halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una modalidad, el número q se elige entre 1 y 2, en otra modalidad es 1, donde todos los números q son independientes entre sí.

En una modalidad de la invención, R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4),
 20 hidroxialquilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_6H_{2r-} y $Het^2-C_6H_{2r-}$, en otra modalidad entre
 25 halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_6H_{2r-} y Het^2-
 30 C_6H_{2r-} , en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, fenil- C_6H_{2r-} y $Het^2-C_6H_{2r-}$, en otra modalidad entre halógeno,
 35 alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino

- (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano y alquilcarbonilo (C₁-C₄), en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, R³⁴-O-C(O)-, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilcarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, R³⁴-O-C(O)-, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), oxo, hidroxycarbonilo, R³⁴-O-C(O)-, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), oxo, hidroxycarbonilo y R³⁴-O-C(O)-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquiloxi (C₁-C₄), donde en todas estas modalidades el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos como se ha indicado y el número r se define como se ha indicado.

- En una modalidad, los sustituyentes opcionales R³² sobre un grupo aromático que representan R³, por ejemplo un grupo fenilo, se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, R³⁴-O-C(O)-, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C₁-C₄), fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano y alquilcarbonilo (C₁-C₄), en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquiloxi (C₁-C₄), en otra modalidad entre halógeno,

alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, $R^{34}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, 5 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_6H_5 y $Het^2-C_6H_5$, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, fenil- C_6H_5 y $Het^2-C_6H_5$, donde en todas estas modalidades el fenilo y Het^2 están 10 opcionalmente sustituidos como se ha indicado y el número r se define como se ha indicado.

En una modalidad, los sustituyentes opcionales R^{32} sobre un grupo saturado que representan R^3 , por ejemplo un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, se eligen entre flúor, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo 15 (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, $R^{34}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), 20 di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_6H_5 y $Het^2-C_6H_5$, en otra modalidad entre flúor, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), fenil- C_6H_5 y $Het^2-C_6H_5$, 25 en otra modalidad entre flúor, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano y alquilcarbonilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre flúor, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil- 30 alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ y alquilcarbonilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre flúor, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y oxo, en otra modalidad entre flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y oxo, en otra modalidad entre 35 flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4) e hidroxil, en otra modalidad entre flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre flúor, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7),

hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, $R^{34}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, fenil- C_rH_{2r} - y $Het^2-C_rH_{2r}$ -, en otra modalidad entre flúor, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, $R^{34}-O-C(O)-$, fenil- C_rH_{2r} - y $Het^2-C_rH_{2r}$ -, donde en todas estas modalidades el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos como se ha indicado y el número r se define como se ha indicado.

En caso de que el resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R^3 contenga cualquier grupo oxo como sustituyentes R^{32} , en una modalidad no están presentes más de dos de dichos sustituyentes oxo, y en otra modalidad no está presente más de uno de dichos sustituyente oxo. En una modalidad, el número de sustituyentes que están presentes opcionalmente sobre un grupo fenilo o un grupo Het^2 presente en R^{32} , independientemente de cualquier otro grupo, es 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1, y en otra modalidad un grupo fenilo o un grupo Het^2 presente en R^{32} está sin sustituir. En una modalidad, los sustituyentes opcionales sobre un grupo fenilo o un grupo Het^2 presente en R^{32} , independientemente de cualquier otro grupo, se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, en otra modalidad entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquiloxi (C_1-C_4), en otra modalidad entre halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una modalidad, el número r se elige entre 0, 1 y 2, en otra modalidad entre 0 y 1, en otra modalidad entre 1, 2 y 3, en otra modalidad entre 1 y 2, en otra modalidad es 0, en otra modalidad es 1, donde todos los números r son independientes entre sí.

En una modalidad de la invención, R^{33} y R^{34} se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_sH_{2s} -, en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_rH_{2r} -, en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_4), en otra modalidad entre alquilo (C_1-C_3). En una modalidad, el número s se elige entre 0 y 1, en otra modalidad es 0, en otra modalidad es 1 ó 2, en otra modalidad es 1. En una modalidad, el número t es 1.

En una modalidad de la invención, los heteroátomos del anillo en Het^1 se eligen entre N y O, en otra modalidad entre O y S, en otra modalidad son átomos de O. En una modalidad, el número de heteroátomos del anillo en Het^1 es 1. En una modalidad, dos átomos de oxígeno del anillo en Het^1 no están presentes en

posiciones adyacentes del anillo, en otra modalidad dos heteroátomos del anillo elegidos entre O y S no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra modalidad dos heteroátomos del anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo en Het¹ llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se ha especificado. En una modalidad, los

5 sustituyentes opcionales sobre átomos de nitrógeno del anillo en Het¹ se eligen entre alquilo (C₁-C₄), y los sustituyentes opcionales sobre átomos de carbono del anillo en Het¹ se eligen entre flúor y alquilo (C₁-C₄), en otra modalidad los sustituyentes opcionales sobre átomos de nitrógeno del anillo y átomos de

10 carbono del anillo en Het¹ se eligen entre alquilo (C₁-C₄). En una modalidad, el número de sustituyentes opcionales sobre Het¹ es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra modalidad 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. Het¹ puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo. En una modalidad, Het¹ se une a través de un átomo de carbono del

15 anillo que no es adyacente a un heteroátomo del anillo. Het¹ puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una modalidad, Het¹ es de 4 miembros o 5 miembros, en otra modalidad de 5 miembros a 7 miembros, en otra modalidad de 5 miembros o 6 miembros, en otra modalidad de 4 miembros. Son ejemplos de Het¹, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de Het¹

20 en una modalidad, oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahydrofuranilo incluyendo tetrahydrofuran-2-ilo y tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropyranilo incluyendo tetrahydropyran-2-ilo, tetrahydropyran-3-ilo y tetrahydropyran-4-ilo, oxepanilo incluyendo oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, [1,3]dioxolanilo incluyendo [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo,

25 [1,4]dioxanilo incluyendo [1,4]dioxan-2-ilo, tietanilo incluyendo tietan-2-ilo y tietan-3-ilo, tetrahydrothiophenilo incluyendo tetrahydrothiophen-2-ilo y tetrahydrothiophen-3-ilo, tetrahydrothiopyranilo incluyendo tetrahydrothiopyran-2-ilo, tetrahydrothiopyran-3-ilo y tetrahydrothiopyran-4-ilo, [1,4]dithianilo incluyendo [1,4]dithian-2-ilo, azetidínilo incluyendo azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo, pirrolidinilo incluyendo pirrolidinil-2-ilo y

30 pirrolidinil-3-ilo, piperidinilo incluyendo piperidinil-2-ilo, piperidinil-3-ilo y piperidinil-4-ilo, azepanilo incluyendo azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, oxazolidínilo incluyendo oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-4-ilo y oxazolidín-5-ilo, tiazolidínilo incluyendo tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-4-ilo y tiazolidín-5-ilo, morfolínilo incluyendo morfolín-2-ilo y morfolín-3-ilo, tiomorfolínilo incluyendo tiomorfolín-2-ilo y

35 tiomorfolín-3-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het¹.

En una modalidad de la invención, los heteroátomos del anillo en Het² se eligen entre N y S, en otra modalidad entre N y O, en otra modalidad son átomos de N, en otra modalidad son átomos de S. En una modalidad, el número de heteroátomos del anillo en Het² es 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad es 1. Het² puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo. En una modalidad, Het² es de 5 miembros, en otra modalidad de 6 miembros. Son ejemplos de Het², a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de Het² en una modalidad, tiofenilo incluyendo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, tiazolilo incluyendo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, triazolilo tal como [1,2,4]triazolilo incluyendo 4-H-[1,2,4]triazol-3-ilo, tetrazolilo incluyendo 1H-tetrazol-5-ilo, piridinilo incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, pirimidinilo incluyendo pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het². En otra modalidad, Het² se elige entre tiofenilo incluyendo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, tiazolilo incluyendo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, tetrazolilo incluyendo 1H-tetrazol-5-ilo, piridinilo incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, pirimidinilo incluyendo pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, en otra modalidad entre tiofenilo incluyendo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, tiazolilo incluyendo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, piridinilo incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, pirimidinilo incluyendo pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het². En otra modalidad, Het² es tiazolilo incluyendo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het².

En una modalidad de la invención, los heteroátomos del anillo en Het³ se eligen entre N y O, en otra modalidad entre O y S, en otra modalidad son átomos de N. En una modalidad, el número de heteroátomos del anillo en Het³ es 1. En una modalidad, dos átomos de oxígeno del anillo en Het³ no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra modalidad dos heteroátomos del anillo elegidos entre O y S no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra modalidad dos heteroátomos del anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo en Het³ llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se ha especificado, a menos que el átomo de nitrógeno respectivo sea el átomo del anillo a través del cual se une Het³. En una modalidad, los sustituyentes opcionales sobre átomos de nitrógeno del anillo en Het³ se eligen entre alquilo (C₁-C₄), y los sustituyentes opcionales sobre

átomos de carbono del anillo en Het³ se eligen entre flúor y alquilo (C₁-C₄), en otra modalidad los sustituyentes opcionales sobre átomos de nitrógeno del anillo y átomos de carbono del anillo en Het³ se eligen entre alquilo (C₁-C₄). En una modalidad, el número de sustituyentes opcionales sobre Het³ es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra modalidad 1, 2, 3 ó 4, en otra modalidad 1, 2 ó 3, en otra modalidad 1 ó 2, en otra modalidad 1. Het³ puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y cualquier átomo de nitrógeno del anillo. En una modalidad, Het³ se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En otra modalidad, Het³ se une a través de un átomo de carbono del anillo. En una modalidad, un grupo Het³ que se une a través de un átomo de carbono del anillo, se une a través de un átomo de carbono del anillo que no es adyacente a un heteroátomo del anillo. Het³ puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una modalidad, Het³ es de 4 miembros o de 5 miembros, en otra modalidad de 5 miembros a 7 miembros, en otra modalidad de 5 miembros o de 6 miembros, en otra modalidad de 4 miembros, en otra modalidad de 5 miembros, en otra modalidad de 6 miembros. Son ejemplos de Het³, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de Het³ en una modalidad, oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahydrofuranilo incluyendo tetrahydrofuran-2-ilo y tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropyranilo incluyendo tetrahydropyran-2-ilo, tetrahydropyran-3-ilo y tetrahydropyran-4-ilo, oxepanilo incluyendo oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, [1,3]dioxolanilo incluyendo [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo, [1,4]dioxanilo incluyendo [1,4]dioxan-2-ilo, tietanilo incluyendo tietan-2-ilo y tietan-3-ilo, tetrahydrothiophenilo incluyendo tetrahydrothiophen-2-ilo y tetrahydrothiophen-3-ilo, tetrahydrothiopyranilo incluyendo tetrahydrothiopyran-2-ilo, tetrahydrothiopyran-3-ilo y tetrahydrothiopyran-4-ilo, [1,4]dithianilo incluyendo [1,4]dithian-2-ilo, azetidínilo incluyendo azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo, pirrolidinilo incluyendo pirrolidin-1-ilo, pirrolidinil-2-ilo y pirrolidinil-3-ilo, piperidinilo incluyendo piperidin-1-ilo, piperidinil-2-ilo, piperidinil-3-ilo y piperidinil-4-ilo, azepanilo incluyendo azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, oxazolidínilo incluyendo oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-3-ilo, oxazolidín-4-ilo y oxazolidín-5-ilo, tiazolidínilo incluyendo tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, tiazolidín-4-ilo y tiazolidín-5-ilo, morfolínilo incluyendo morfolín-2-ilo, morfolín-3-ilo y morfolín-4-ilo, tiomorfolínilo incluyendo tiomorfolín-2-ilo, tiomorfolín-3-ilo y tiomorfolín-4-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het³.

Un aspecto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, donde uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos,

sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las modalidades o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno cualquiera o más de los significados específicos que se mencionan en esta memoria como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más modalidades y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son un aspecto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son un aspecto de la presente invención.

Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, como los compuestos ilustrativos que representan modalidades de la invención en donde diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de la fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que son un aspecto de la presente invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y en forma de sus sales fisiológicamente aceptables y en forma de los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Indistintamente de si un compuesto específico se describe en la presente memoria como un compuesto libre y/o como una sal específica, es un aspecto de la invención tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Por lo tanto, un aspecto de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se elige entre uno cualquiera o más de los compuestos específicos de la fórmula I descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos ejemplares que se especifican a continuación, y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, donde el compuesto de la fórmula I es un aspecto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, si es aplicable. Como un ejemplo, se menciona un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de los mismos, que se elige entre

- 2-(3-fluoro-fenil)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 3-(5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenol,
 2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
- 5 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 5-ciclohexilmetil-7-propoxi-2-m-tolil-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 5-(1-fenil-etil)-7-propoxi-2-m-tolil-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol,
- 10 1-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-3-dietilamino-propan-2-ol,
 1-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-3-morfolin-4-il-propan-2-ol,
 (3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico,
- 15 N-(3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetamida,
 ácido 4-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-butírico,
- 20 ácido (2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilamino)-acético,
 ácido 3-(3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,
 ácido (S)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 25 1-(5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol, y
 4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-fluoro-fenol.

Un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualquier elemento estructural se definen como en las modalidades especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, y que son un aspecto de la invención, son compuestos de la fórmula I, en la que

- A es $-CR^6R^7-$;
- R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, donde u se elige entre
- 35 0, 1, 2 y 3;
- R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5

miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente
5 sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
10 nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1 - C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2 - C_8),
15 C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2 - C_8),

R^{21} es alquilo (C_1 - C_4);

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloiloxycarbonilo (C_1 - C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -C(O), R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-;

R^{23} es alquilo (C_1 - C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más
20 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, R^{25} -S(O) $_m$ -, amino, hidroxycarbonilo, R^{25} -O-C(O)-, aminocarbonilo, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -C(O)-;

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre O y S, donde uno de los átomos de azufre del
25 anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

R^{25} se elige entre alquilo (C_1 - C_6), cicloalquil (C_3 - C_7)- C_wH_{2w} - y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más
30 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1 - C_4)-S(O) $_m$ -, alquilsulfonilamino (C_1 - C_4), alquiloiloxi (C_1 - C_4), amino, alquilamino (C_1 - C_4), di(alquil (C_1 - C_4))amino, hidroxycarbonilo, alquiloiloxycarbonilo (C_1 - C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1 - C_4), di(alquil (C_1 - C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het² y Het³, y donde todos los fenilos en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más
35 átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1 - C_4), hidroxilo, alquiloiloxi (C_1 - C_4) y ciano, y donde w se elige

entre 0, 1 y 2;

R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil- C_yH_{2y} -, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3

5 y 4;

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_qH_{2q} -, donde q se elige entre 1 y 2;

R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino,

10 alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r} - y Het²- C_rH_{2r} -, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

15 Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)

20 Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

25 Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CR^6R^7$ -;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u} -, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

30 R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22}

35 iguales o diferentes;

R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4

- miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
- R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8),
- R^{21} es alquilo (C_1-C_4);
- 10 R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloiloxycarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;
- R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;
- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloiloxi (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , y donde todos los fenilo y Het^2 de R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, hidroxilo, alquiloiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el

- cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, ciano y
- 5 aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- R³¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_qH_{2q}-, donde q se elige entre 1 y 2;
- R³² se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno,
- 10 alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano;
- Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄)
- 15 Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);
- 20 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.
- Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que
- A es -CR⁶R⁷-;
- R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₈) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;
- 30 R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente
- 35 sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;

- R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
- R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);
- 10 R^{21} es alquilo (C_1-C_4);
- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo carbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;
- 15 R^{23} es alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;
- 20 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde
- 25 el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_8), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w} - y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$,
- 30 alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het^3 , y donde todos los fenilos en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo,
- 35 alquilo (C_1-C_4) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2;
- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el

- cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, ciano y
- 5 aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- R³¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_qH_{2q}-, donde q se elige entre 1 y 2;
- R³² se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino,
- 10 alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno,
- 15 alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano;
- Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄)
- 20 Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);
- 25 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.
- Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que
- A es -CR⁶R⁷-;
- R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₈) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;
- 30 R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente
- 35 sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;

- R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
- R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);
- 10 R^{21} es alquilo (C_1-C_4);
- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo carbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;
- 15 R^{23} es alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;
- 20 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde
- 25 el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_8), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, hidroxycarbonilo y alquilo carbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het^2 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4),
- 30 cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , hidroxilo, alquilo (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonil y alquiloxicarbonil (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

- 5 R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil- C_yH_{2y} -, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_qH_{2q} -, donde q se elige entre 1 y 2;

- 10 R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r} - y Het^2 - C_rH_{2r} -, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4);

- 20 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CR^6R^7$ -;

- 25 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u} -, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

- 30 R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de

nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

- 5 R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);

R^{21} es alquilo (C_1-C_4);

- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloiloxycarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;
- 10 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$,

- 15 $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{28} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- 20 R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloiloxycarbonilo (C_1-C_4), ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het^2 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, hidroxilo, alquiloiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- 25 R^{28} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloiloxycarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- 30 R^{28} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloiloxycarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- 35 R^{28} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloiloxycarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil-C_yH_{2y}-, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil-C_yH_{2y}-, alquiloxicarbonil (C_1-C_4)-C_yH_{2y}- y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- 5 R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil-C_qH_{2q}-, donde q se elige entre 1 y 2;
- R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-
- 10 C_rH_{2r}-, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6
- 15 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)
- m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.
- Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que
- 20 A es -CR⁶R⁷-;
- R¹ se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}-, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;
- R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5
- 25 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;
- 30 R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R³¹ y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo,
- 35 y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³² iguales o diferentes;

- donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4,
 R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_6H_{2q-} , donde q se elige entre 1 y 2;
 R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-
5 C_4)-S(O) $_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_6H_{2r-} y Het²- C_6H_{2r-} , donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno,
10 alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)
15 Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);
20 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.
Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que
A es $-CR^6R^7-$;
 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} , donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;
25 R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente
30 sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;
 R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
35 nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo,

y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);

5 R^{21} es alquilo (C_1-C_4);

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo carbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;

10 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{28} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de

20 carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y

30 2;

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y

35 2, y R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo- $C_yH_{2y}-$, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano y aminocarbonil- $C_yH_{2y}-$, donde los números y se eligen independientemente

entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_qH_{2q-} , donde q se elige entre 1 y 2;

R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-

- 5 C_4)-S(O) $_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r-} y Het²- C_rH_{2r-} , donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno,
- 10 alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) y ciano;

Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)

- 15 Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

- 20 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CR^6R^7-$;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} , donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

- 25 R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente
- 30 sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

- R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
- 35 nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo,

y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);

5 R^{21} es alquilo (C_1-C_4);

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo carbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;

10 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4

15 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de

20 carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), aminosulfonilo, ciano, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo y fenilo, y donde todos los fenilos en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2;

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

30 R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo- $C_yH_{2y}-$, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano y aminocarbonil- $C_yH_{2y}-$, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

35 R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- $C_qH_{2q}-$, donde q se elige entre 1 y 2;

- R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r} - y Het²- C_rH_{2r} -, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)
- m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.
- Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que
- 15 A es $-CR^6R^7$;
- R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u} -, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;
- R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;
- 20 R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
- 30 R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);
- R^{21} es alquilo (C_1-C_4);
- 35 R^{22} se elige entre halógeno, hidroxi, amino, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O$ -, $R^{23}-NH$ -, $R^{23}-N(R^{23})$ -, $R^{23}-C(O)-NH$ -, R^{23} -

$S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;

R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{24}-$

- 5 $NH-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
- 10 nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_wH_{2w}-$, fenilo y Het^2 , donde
- 15 el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquiloxi (C_1-C_4) iguales o diferentes, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, ciano, fenilo y Het^2 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o
- 20 diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2;

R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquiloxi (C_1-C_4) iguales o diferentes y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

- 25 R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, y aminocarbonil- $C_yH_{2y}-$, donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4,

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- $C_qH_{2q}-$, donde q se elige entre 1 y 2;

- R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- $C_rH_{2r}-$ y Het^2 - $C_rH_{2r}-$, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de
- 30 carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6

miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

5 Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CR^6R^7-$;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_uH_{2u}-$, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

10 R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22}

15 iguales o diferentes;

R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y

20 uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8),

25 R^{21} es alquilo (C_1-C_4);

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;

30 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{24}-NH-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de

35

nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

- 5 R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo y fenilo, y donde todos los fenilos en R^{25} están
- 10 opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x-} , donde el alquilo y el
- 15 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquiloxi (C_1-C_4) iguales o diferentes y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, y aminocarbonil- C_yH_{2y-} , donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4,
- R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_qH_{2q-} , donde q se elige entre 1 y 2;
- 20 R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r-} y Het^2 - C_rH_{2r-} , donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2,
- 25 y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o
- 30 diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)
- m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CR^6R^7-$;

- 35 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} , donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

- R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y
- 5 donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;
- R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo
- 10 iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
- 15 R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1 - C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2 - C_8),
- R^{21} es alquilo (C_1 - C_4);
- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo carbonilo (C_1 - C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-;
- 20 R^{23} es alquilo (C_1 - C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre R^{25} -S(O)_m-, amino, aminocarbonilo, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- y R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;
- 25 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- 30 R^{25} se elige entre alquilo (C_1 - C_4) y cicloalquil (C_3 - C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het², donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-
- 35

- S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo, Het² y Het³, y donde todos los fenilo y Het² en R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2; y
- R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), oxo, ciano, y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4,
- R³¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_qH_{2q}-, donde q se elige entre 1 y 2;
- R³² se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano;
- Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄)
- Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);
- m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que

A es -CR⁶R⁷-;

- R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5

miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente
5 sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
10 nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1 - C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2 - C_8);
15

R^{21} es alquilo (C_1 - C_4);

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo-oxycarbonilo (C_1 - C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-;
20

R^{23} es alquilo (C_1 - C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre R^{25} -S(O)_m-, amino, aminocarbonilo, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- y R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;
25

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y
30 uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

R^{25} se elige entre alquilo (C_1 - C_4), cicloalquil (C_3 - C_7)- C_wH_{2w} - y fenilo, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más
35 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C_1 - C_4), alquiloxi (C_1 - C_4), amino, alquilamino (C_1 - C_4), di(alquil

- (C₁-C₄))amino, ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo y Het³, y donde todos los fenilos en R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano, y donde w se elige entre 0, 1 y 2;
- R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), oxo, ciano, y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde el número y se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4,
- R³¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_qH_{2q}-, donde q se elige entre 1 y 2;
- R³² se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y ciano;
- Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄)
- Het³ es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);
- m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.
- Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que
- A es -CR⁶R⁷-;
- R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;
- R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de

nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y 000300
donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente
sustituídos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22}
iguales o diferentes;

- 5 R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4
miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo
iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y
10 y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos
de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1 -
 C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2 - C_8);

R^{21} es alquilo (C_1 - C_4);

- 15 R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo,
alquilo oxycarbonilo (C_1 - C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -
S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O-
y R^{24} -C(O)-;

- R^{23} es alquilo (C_1 - C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más
20 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre R^{25} -S(O)_m-, hidroxycarbonilo, R^{25} -
O-C(O)-, aminocarbonilo, R^{24} , R^{24} -NH-, R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -NH-, R^{25} -N(R^{25})-,
 R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- y R^{25} -
N(R^{25})-C(O)-;

- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4
25 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo
iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de
nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y
uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde
el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de
30 carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

- R^{25} se elige entre alquilo (C_1 - C_4) y cicloalquil (C_3 - C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het², donde
el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más
sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquilo xilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-
S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C_1 - C_4), ciano, hidroxycarbonilo y alquilo oxycarbonilo (C_1 -
35 C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1 - C_4), di(alquil (C_1 - C_4))aminosulfonilo,
fenilo y Het², y donde todos los fenilo y Het² en R^{25} están opcionalmente

sustituídos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , hidroxí, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;

- 5 R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

- 10 R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y-} , alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y-} y aminocarbonil- C_yH_{2y-} , donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4,

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_qH_{2q-} , donde q se elige entre 1 y 2,

- 15 R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxí-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxí, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r-} y Het^2 - C_rH_{2r-} , donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxí, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)

- 25 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CR^6R^7-$;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} , donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

- 30 R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22}
- 35 iguales o diferentes;

- R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
- R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1 - C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2 - C_8);
- 10 R^{21} es alquilo (C_1 - C_4);
- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo carbonilo (C_1 - C_4), R^{23} , R^{23} -O-, R^{23} -NH-, R^{23} -N(R^{23})-, R^{23} -C(O)-NH-, R^{23} -S(O)₂-NH-, R^{23} -C(O)-, R^{23} -NH-C(O)-, R^{23} -N(R^{23})-C(O)-, R^{23} -NH-S(O)₂-, R^{24} , R^{24} -O- y R^{24} -C(O)-;
- 15 R^{23} es alquilo (C_1 - C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre R^{25} -S(O)_m-, hidroxycarbonilo, R^{25} -O-C(O)-, R^{24} , R^{24} -C(O)-, R^{25} -O-, R^{25} -C(O)-, R^{25} -C(O)-NH-, R^{25} -S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-S(O)₂-NH-, R^{25} -NH-C(O)- y R^{25} -N(R^{25})-C(O)-;
- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- 20 R^{25} se elige entre alquilo (C_1 - C_4) y cicloalquil (C_3 - C_7)- C_wH_{2w} -, fenilo y Het², donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_4)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C_1 - C_4), ciano, hidroxycarbonilo y alquilo carbonilo (C_1 - C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1 - C_4), di(alquil (C_1 - C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het², y donde todos los fenilo y Het² en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1 - C_4), cicloalquil (C_3 - C_7)- C_wH_{2w} -, hidroxilo, alquiloxi (C_1 - C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- 35 R^{26} se elige entre alquilo (C_1 - C_4) y cicloalquil (C_3 - C_7)- C_xH_{2x} -, donde el alquilo y el

cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloxycarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano,

5 hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquiloxycarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4,

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_qH_{2q} -, donde q se elige entre 1 y 2;

R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-

10 C_4)-S(O) $_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino,

alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r} - y Het²-

C_rH_{2r} -, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de

carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno,

15 alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)

20 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí.

Con respecto a todos estos ejemplos de compuestos definidos anteriormente, se aplica que todos los demás elementos estructurales se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier modalidad especificada en la presente memoria, o tienen uno cualquiera o más de los

25 significados específicos mencionados en la presente memoria como ejemplos de

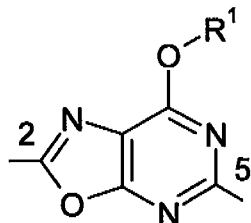
los elementos estructurales, y que los compuestos son un aspecto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y en la forma de las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y en la forma de los solvatos

30 fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro de estos ejemplos de compuestos de la invención que con respecto a cualquier elemento estructural se define como en las modalidades especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, y que son un aspecto de la invención, son los compuestos de las fórmulas Ia-1 a Ia-6, Ib-1 a Ib-18, Ic-1 a Ic-

35 18, Id-1 a Id-18, Ie-1 a Ie-18, If-1 a If-18, Ig-1 a Ig-18, Ih-1 a Ih-18, Ik-1 a Ik-18, Im-1 a Im-18, In-1 a In-18, Ip-1 a Ip-18, Iq-1 a Iq-18, Ir-1 a Ir-18, en cualquiera de sus

formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, que se definen en lo siguiente y donde "oxapir" representa el grupo de la fórmula



5

en la que la línea que parte de la posición 2 del anillo de oxazolopirimidina representa el enlace libre a través del cual el anillo de oxazolopirimidina se une al grupo fenilo, furan-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo o pirimidin-5-ilo que representa R^2 en la fórmula I y la línea que parte de la posición 5 del anillo de oxazolopirimidina representa el enlace libre a través del cual el anillo de oxazolopirimidina se une al grupo A en la fórmula I o al grupo CH_2 que representa A:

- | | | |
|----|-------|--|
| | 1a-1 | fenil-oxapir- CH_2-R^3 |
| | 1a-2 | furan-2-il-oxapir- CH_2-R^3 |
| 15 | 1a-3 | piridin-3-il-oxapir- CH_2-R^3 |
| | 1a-4 | piridinil-4-il-oxapir- CH_2-R^3 |
| | 1a-5 | tiofen-2-il-oxapir- CH_2-R^3 |
| | 1a-6 | pirimidin-5-il-oxapir- CH_2-R^3 |
| | 1b-1 | R^2 -oxapir- CH_2 -fenilo |
| 20 | 1b-2 | R^2 -oxapir- CH_2 -morfolin-4-ilo |
| | 1b-3 | R^2 -oxapir- CH_2 -piperidin-1-ilo |
| | 1b-4 | R^2 -oxapir- CH_2 -[1,4]oxazepan-4-ilo |
| | 1b-5 | R^2 -oxapir- CH_2 -[1,2,3]triazol-1-ilo |
| | 1b-6 | R^2 -oxapir- CH_2 -[1,2,4]triazol-1-ilo |
| 25 | 1b-7 | R^2 -oxapir- CH_2 -tiomorfolin-4-ilo |
| | 1b-8 | R^2 -oxapir- CH_2 -imidazol-1-ilo |
| | 1b-9 | R^2 -oxapir- CH_2 -2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo |
| | 1b-10 | R^2 -oxapir- CH_2 -azetidin-1-ilo |
| | 1b-11 | R^2 -oxapir- CH_2 -imidazolidin-1-ilo |
| 30 | 1b-12 | R^2 -oxapir- CH_2 -piperazin-1-ilo |
| | 1b-13 | R^2 -oxapir- CH_2 -pirazol-1-ilo |
| | 1b-14 | R^2 -oxapir- CH_2 -tiazolidin-3-ilo |

	Ib-15	R ² -oxapir-CH ₂ -pirrolidin-1-ilo
	Ib-16	R ² -oxapir-CH ₂ -piridin-2-ilo
	Ib-17	R ² -oxapir-CH ₂ -piridin-3-ilo
	Ib-18	R ² -oxapir-CH ₂ -piridin-4-ilo
5	Ic-1	fenil-oxapir-A-fenilo
	Ic-2	fenil-oxapir-A-morfolin-4-ilo
	Ic-3	fenil-oxapir-A-piperidin-1-ilo
	Ic-4	fenil-oxapir-A-[1,4]oxazepan-4-ilo
	Ic-5	fenil-oxapir-A-[1,2,3]triazol-1-ilo
10	Ic-6	fenil-oxapir-A-[1,2,4]triazol-1-ilo
	Ic-7	fenil-oxapir-A-tiomorfolin-4-ilo
	Ic-8	fenil-oxapir-A-imidazol-1-ilo
	Ic-9	fenil-oxapir-A-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	Ic-10	fenil-oxapir-A-azetidin-1-ilo
15	Ic-11	fenil-oxapir-A-imidazolidin-1-ilo
	Ic-12	fenil-oxapir-A-piperazin-1-ilo
	Ic-13	fenil-oxapir-A-pirazol-1-ilo
	Ic-14	fenil-oxapir-A-tiazolidin-3-ilo
	Ic-15	fenil-oxapir-A-pirrolidin-1-ilo
20	Ic-16	fenil-oxapir-A-piridin-2-ilo
	Ic-17	fenil-oxapir-A-piridin-3-ilo
	Ic-18	fenil-oxapir-A-piridin-4-ilo
	Id-1	furan-2-il-oxapir-A-fenilo
	Id-2	furan-2-il-oxapir-A-morfolin-4-ilo
25	Id-3	furan-2-il-oxapir-A-piperidin-1-ilo
	Id-4	furan-2-il-oxapir-A-[1,4]oxazepan-4-ilo
	Id-5	furan-2-il-oxapir-A-[1,2,3]triazol-1-ilo
	Id-6	furan-2-il-oxapir-A-[1,2,4]triazol-1-ilo
	Id-7	furan-2-il-oxapir-A-tiomorfolin-4-ilo
30	Id-8	furan-2-il-oxapir-A-imidazol-1-ilo
	Id-9	furan-2-il-oxapir-A-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	Id-10	furan-2-il-oxapir-A-azetidin-1-ilo
	Id-11	furan-2-il-oxapir-A-imidazolidin-1-ilo
	Id-12	furan-2-il-oxapir-A-piperazin-1-ilo
35	Id-13	furan-2-il-oxapir-A-pirazol-1-ilo
	Id-14	furan-2-il-oxapir-A-tiazolidin-3-ilo

	Id-15	furan-2-il-oxapir-A-pirrolidin-1-ilo
	Id-16	furan-2-il-oxapir-A-piridin-2-ilo
	Id-17	furan-2-il-oxapir-A-piridin-3-ilo
	Id-18	furan-2-il-oxapir-A-piridin-4-ilo
5	Ie-1	piridin-3-il-oxapir-A-fenilo
	Ie-2	piridin-3-il-oxapir-A-morfolin-4-ilo
	Ie-3	piridin-3-il-oxapir-A-piperidin-1-ilo
	Ie-4	piridin-3-il-oxapir-A-[1,4]oxazepan-4-ilo
	Ie-5	piridin-3-il-oxapir-A-[1,2,3]triazol-1-ilo
10	Ie-6	piridin-3-il-oxapir-A-[1,2,4]triazol-1-ilo
	Ie-7	piridin-3-il-oxapir-A-tiomorfolin-4-ilo
	Ie-8	piridin-3-il-oxapir-A-imidazol-1-ilo
	Ie-9	piridin-3-il-oxapir-A-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	Ie-10	piridin-3-il-oxapir-A-azetidin-1-ilo
15	Ie-11	piridin-3-il-oxapir-A-imidazolidin-1-ilo
	Ie-12	piridin-3-il-oxapir-A-piperazin-1-ilo
	Ie-13	piridin-3-il-oxapir-A-pirazol-1-ilo
	Ie-14	piridin-3-il-oxapir-A-tiazolidin-3-ilo
	Ie-15	piridin-3-il-oxapir-A-pirrolidin-1-ilo
20	Ie-16	piridin-3-il-oxapir-A-piridin-2-ilo
	Ie-17	piridin-3-il-oxapir-A-piridin-3-ilo
	Ie-18	piridin-3-il-oxapir-A-piridin-4-ilo
	If-1	piridin-4-il-oxapir-A-fenilo
	If-2	piridin-4-il-oxapir-A-morfolin-4-ilo
25	If-3	piridin-4-il-oxapir-A-piperidin-1-ilo
	If-4	piridin-4-il-oxapir-A-[1,4]oxazepan-4-ilo
	If-5	piridin-4-il-oxapir-A-[1,2,3]triazol-1-ilo
	If-6	piridin-4-il-oxapir-A-[1,2,4]triazol-1-ilo
	If-7	piridin-4-il-oxapir-A-tiomorfolin-4-ilo
30	If-8	piridin-4-il-oxapir-A-imidazol-1-ilo
	If-9	piridin-4-il-oxapir-A-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	If-10	piridin-4-il-oxapir-A-azetidin-1-ilo
	If-11	piridin-4-il-oxapir-A-imidazolidin-1-ilo
	If-12	piridin-4-il-oxapir-A-piperazin-1-ilo
35	If-13	piridin-4-il-oxapir-A-pirazol-1-ilo
	If-14	piridin-4-il-oxapir-A-tiazolidin-3-ilo

	If-15	piridin-4-il-oxapir-A-pirrolidin-1-ilo
	If-16	piridin-4-il-oxapir-A-piridin-2-ilo
	If-17	piridin-4-il-oxapir-A-piridin-3-ilo
	If-18	piridin-4-il-oxapir-A-piridin-4-ilo
5	Ig-1	tiofen-2-il-oxapir-A-fenilo
	Ig-2	tiofen-2-il-oxapir-A-morfolin-4-ilo
	Ig-3	tiofen-2-il-oxapir-A-piperidin-1-ilo
	Ig-4	tiofen-2-il-oxapir-A-[1,4]oxazepan-4-ilo
	Ig-5	tiofen-2-il-oxapir-A-[1,2,3]triazol-1-ilo
10	Ig-6	tiofen-2-il-oxapir-A-[1,2,4]triazol-1-ilo
	Ig-7	tiofen-2-il-oxapir-A-tiomorfolin-4-ilo
	Ig-8	tiofen-2-il-oxapir-A-imidazol-1-ilo
	Ig-9	tiofen-2-il-oxapir-A-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]hept-5-ilo
	Ig-10	tiofen-2-il-oxapir-A-azetidin-1-ilo
15	Ig-11	tiofen-2-il-oxapir-A-imidazolidin-1-ilo
	Ig-12	tiofen-2-il-oxapir-A-piperazin-1-ilo
	Ig-13	tiofen-2-il-oxapir-A-pirazol-1-ilo
	Ig-14	tiofen-2-il-oxapir-A-tiazolidin-3-ilo
	Ig-15	tiofen-2-il-oxapir-A-pirrolidin-1-ilo
20	Ig-16	tiofen-2-il-oxapir-A-piridin-2-ilo
	Ig-17	tiofen-2-il-oxapir-A-piridin-3-ilo
	Ig-18	tiofen-2-il-oxapir-A-piridin-4-ilo
	Ih-1	pirimidin-5-il-oxapir-A-fenilo
	Ih-2	pirimidin-5-il-oxapir-A-morfolin-4-ilo
25	Ih-3	pirimidin-5-il-oxapir-A-piperidin-1-ilo
	Ih-4	pirimidin-5-il-oxapir-A-[1,4]oxazepan-4-ilo
	Ih-5	pirimidin-5-il-oxapir-A-[1,2,3]triazol-1-ilo
	Ih-6	pirimidin-5-il-oxapir-A-[1,2,4]triazol-1-ilo
	Ih-7	pirimidin-5-il-oxapir-A-tiomorfolin-4-ilo
30	Ih-8	pirimidin-5-il-oxapir-A-imidazol-1-ilo
	Ih-9	pirimidin-5-il-oxapir-A-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]hept-5-ilo
	Ih-10	pirimidin-5-il-oxapir-A-azetidin-1-ilo
	Ih-11	pirimidin-5-il-oxapir-A-imidazolidin-1-ilo
	Ih-12	pirimidin-5-il-oxapir-A-piperazin-1-ilo
35	Ih-13	pirimidin-5-il-oxapir-A-pirazol-1-ilo
	Ih-14	pirimidin-5-il-oxapir-A-tiazolidin-3-ilo

	lh-15	pirimidin-5-il-oxapir-A-pirrolidin-1-ilo
	lh-16	pirimidin-5-il-oxapir-A-piridin-2-ilo
	lh-17	pirimidin-5-il-oxapir-A-piridin-3-ilo
	lh-18	pirimidin-5-il-oxapir-A-piridin-4-ilo
5	lk-1	fenil-oxapir-CH ₂ -fenilo
	lk-2	fenil-oxapir-CH ₂ -morfolin-4-ilo
	lk-3	fenil-oxapir-CH ₂ -piperidin-1-ilo
	lk-4	fenil-oxapir-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-ilo
	lk-5	fenil-oxapir-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-ilo
10	lk-6	fenil-oxapir-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-ilo
	lk-7	fenil-oxapir-CH ₂ -tiomorfolin-4-ilo
	lk-8	fenil-oxapir-CH ₂ -imidazol-1-ilo
	lk-9	fenil-oxapir-CH ₂ -2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	lk-10	fenil-oxapir-CH ₂ -azetidin-1-ilo
15	lk-11	fenil-oxapir-CH ₂ -imidazolidin-1-ilo
	lk-12	fenil-oxapir-CH ₂ -piperazin-1-ilo
	lk-13	fenil-oxapir-CH ₂ -pirazol-1-ilo
	lk-14	fenil-oxapir-CH ₂ -tiazolidin-3-ilo
	lk-15	fenil-oxapir-CH ₂ -pirrolidin-1-ilo
20	lk-16	fenil-oxapir-CH ₂ -piridin-2-ilo
	lk-17	fenil-oxapir-CH ₂ -piridin-3-ilo
	lk-18	fenil-oxapir-CH ₂ -piridin-4-ilo
	lm-1	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -fenilo
	lm-2	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -morfolin-4-ilo
25	lm-3	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -piperidin-1-ilo
	lm-4	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-ilo
	lm-5	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-ilo
	lm-6	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-ilo
	lm-7	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -tiomorfolin-4-ilo
30	lm-8	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -imidazol-1-ilo
	lm-9	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	lm-10	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -azetidin-1-ilo
	lm-11	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -imidazolidin-1-ilo
	lm-12	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -piperazin-1-ilo
35	lm-13	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -pirazol-1-ilo
	lm-14	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -tiazolidin-3-ilo

	Im-15	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -pirrolidin-1-ilo
	Im-16	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -piridin-2-ilo
	Im-17	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -piridin-3-ilo
	Im-18	furan-2-il-oxapir-CH ₂ -piridin-4-ilo
5	In-1	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -fenilo
	In-2	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -morfolin-4-ilo
	In-3	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -piperidin-1-ilo
	In-4	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-ilo
	In-5	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-ilo
10	In-6	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-ilo
	In-7	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -tiomorfolin-4-ilo
	In-8	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -imidazol-1-ilo
	In-9	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]hept-5-ilo
	In-10	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -azetidin-1-ilo
15	In-11	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -imidazolidin-1-ilo
	In-12	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -piperazin-1-ilo
	In-13	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -pirazol-1-ilo
	In-14	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -tiazolidin-3-ilo
	In-15	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -pirrolidin-1-ilo
20	In-16	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -piridin-2-ilo
	In-17	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -piridin-3-ilo
	In-18	piridin-4-il-oxapir-CH ₂ -piridin-4-ilo
	Ip-1	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -fenilo
	Ip-2	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -morfolin-4-ilo
25	Ip-3	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -piperidin-1-ilo
	Ip-4	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-ilo
	Ip-5	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-ilo
	Ip-6	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-ilo
	Ip-7	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -tiomorfolin-4-ilo
30	Ip-8	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -imidazol-1-ilo
	Ip-9	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]hept-5-ilo
	Ip-10	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -azetidin-1-ilo
	Ip-11	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -imidazolidin-1-ilo
	Ip-12	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -piperazin-1-ilo
35	Ip-13	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -pirazol-1-ilo
	Ip-14	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -tiazolidin-3-ilo

	lp-15	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -pirrolidin-1-ilo
	lp-16	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -piridin-2-ilo
	lp-17	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -piridin-3-ilo
	lp-18	piridin-3-il-oxapir-CH ₂ -piridin-4-ilo
5	lq-1	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -fenilo
	lq-2	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -morfolin-4-ilo
	lq-3	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -piperidin-1-ilo
	lq-4	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-ilo
	lq-5	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-ilo
10	lq-6	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-ilo
	lq-7	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -tiomorfolin-4-ilo
	lq-8	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -imidazol-1-ilo
	lq-9	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	lq-10	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -azetidin-1-ilo
15	lq-11	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -imidazolidin-1-ilo
	lq-12	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -piperazin-1-ilo
	lq-13	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -pirazol-1-ilo
	lq-14	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -tiazolidin-3-ilo
	lq-15	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -pirrolidin-1-ilo
20	lq-16	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -piridin-2-ilo
	lq-17	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -piridin-3-ilo
	lq-18	tiofen-2-il-oxapir-CH ₂ -piridin-4-ilo
	lr-1	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -fenilo
	lr-2	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -morfolin-4-ilo
25	lr-3	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -piperidin-1-ilo
	lr-4	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -[1,4]oxazepan-4-ilo
	lr-5	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,3]triazol-1-ilo
	lr-6	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -[1,2,4]triazol-1-ilo
	lr-7	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -tiomorfolin-4-ilo
30	lr-8	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -imidazol-1-ilo
	lr-9	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ilo
	lr-10	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -azetidin-1-ilo
	lr-11	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -imidazolidin-1-ilo
	lr-12	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -piperazin-1-ilo
35	lr-13	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -pirazol-1-ilo
	lr-14	pirimidin-5-il-oxapir-CH ₂ -tiazolidin-3-ilo

- Ir-15 pirimidin-5-il-oxapir-CH₂-pirrolidin-1-ilo
- Ir-16 pirimidin-5-il-oxapir-CH₂-piridin-2-ilo
- Ir-17 pirimidin-5-il-oxapir-CH₂-piridin-3-ilo
- Ir-18 pirimidin-5-il-oxapir-CH₂-piridin-4-ilo

- 5 donde en los compuestos de las fórmulas Ia-1 a Ia-6, Ib-1 a Ib-18, Ic-1 a Ic-18, Id-1 a Id-18, Ie-1 a Ie-18, If-1 a If-18, Ig-1 a Ig-18, Ih-1 a Ih-18, Ik-1 a Ik-18, Im-1 a Im-18, In-1 a In-18, Ip-1 a Ip-18, Iq-1 a Iq-18, Ir-1 a Ir-18, los grupos A, R¹, R² y R³ se definen como en los compuestos de la fórmula I o en cualquier modalidad especificada en la presente memoria, y los grupos fenilo, furan-2-ilo, piridin-3-ilo,
- 10 piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y pirimidin-5-ilo que representan R² en la fórmula I están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes, y los grupos fenilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, imidazol-1-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, azetidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo,
- 15 piperazin-1-ilo, pirazol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo unidos al grupo A o al grupo CH₂ que representa A en la fórmula I, donde los grupos representan el grupo R³ en la fórmula I, están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³² iguales o diferentes y, en el caso de los grupos imidazolidin-1-ilo y piperazin-1-ilo,
- 20 uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R³¹ y, en el caso de los grupos tiomorfolin-4-ilo y tiazolidin-3-ilo, el átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo.

- Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que A es -(CR⁴R⁵)_a-CR⁶R⁷-(CR⁸R⁹)_b-, donde a y b se eligen independientemente entre
- 25 sí entre 0 y 1;

R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het¹-C_uH_{2u}-, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

- R² se elige entre fenilo, naftilo y un resto de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos
- 30 en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenilo, naftilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;

- 35 R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo

- iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos
- 5 de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;
- R^4 , R^5 , R^8 y R^9 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4);
- R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);
- 10 R^{21} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v-} , donde v se elige entre 0, 1 y 2;
- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-$
- 15 $C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;
- R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$,
- 20 $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;
- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los
- 25 átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales
- 30 o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), y donde w se elige entre 0, 1 y 2;
- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x-} , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales
- 35 o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxycarbonil- C_yH_{2y} -, alquilo (C_1-C_4)- C_yH_{2y} - y aminocarbonil- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4), fenil- C_qH_{2q} -, alquilsulfonilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4) y $R^{33}-O-C(O)-$, donde q se elige entre 1, 2 y 3, y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) y ciano;
- R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, $R^{34}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_rH_{2r} - y $Het^2-C_rH_{2r}$ -, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2 y 3, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) y ciano;
- R^{33} y R^{34} se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7)- C_sH_{2s} - y fenil- C_tH_{2t} -, donde s se elige entre 0, 1 y 2 y t se elige entre 1 y 2; Het^1 es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);
- Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4);
- m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí; donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4);
- donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_qH_{2q} , C_rH_{2r} , C_sH_{2s} , C_tH_{2t} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} , C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , alquenilo y alquinilo, independientemente entre sí e

independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación y las sales fisiológicamente aceptables

5 de los mismos y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro de estos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-$, donde a se elige entre 0 y 1;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_uH_{2u}-$ y $Het^1-C_uH_{2u}-$, donde u se elige entre 0, 1 y 2;

10 R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o

15 más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y

20 uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^4 , R^5 , R^8 y R^9 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

25 R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_5);

R^{21} se elige entre alquilo (C_1-C_4);

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo oxycarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;

30 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, alquilo oxycarbonilo (C_1-C_4), R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$ y $R^{25}-C(O)-NH-$;

35 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o

- diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- 5 R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4);
- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está opcionalmente sustituido
- 10 con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4);
- R^{27} se elige entre flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxycarbonil- C_yH_{2y} - y alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y} -, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- 15 R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4), fenil- C_qH_{2q} - y alquilsulfonilo (C_1-C_4), donde q se elige entre 1 y 2, y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, R^{34} -O-C(O)-, fenil- C_rH_{2r} - y Het^2 - C_rH_{2r} -, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het^2
- 20 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- 25 R^{34} se elige entre alquilo (C_1-C_4);
- Het^1 es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 heteroátomo elegido entre N, O y S y que se une a
- 30 través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);
- Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes
- 35 elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4);

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí; donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente

5 sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_qH_{2q} , C_rH_{2r} , C_uH_{2u} y C_yH_{2y} , independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor,

10 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro de estos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CH_2-$;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6);

15 R^3 se elige entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo,

20 y donde el fenilo y el resto de un anillo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier modalidad especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus

25 formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro de estos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en la que

A es $-CH_2-$;

30 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6);

R^2 se elige entre fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo

35 iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y

uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el fenilo y el resto de un anillo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier modalidad especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

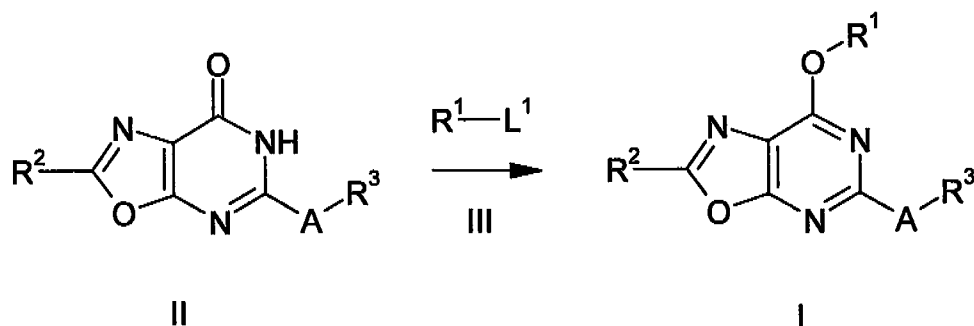
10 Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4), fenil- C_qH_{2q-} , alquilsulfonilo (C_1-C_4) y alquilcarbonilo (C_1-C_4), donde q se elige entre 1, 2 y 3, y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

15 R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_rH_{2r-} y $Het^2-C_rH_{2r-}$, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2 y 3, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

25 y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier modalidad especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

30 Otro aspecto de la presente invención son procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, por los que pueden obtenerse los compuestos y que se resumen a continuación. En un proceso, un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula I,

35



donde los grupos A, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo L¹ en los compuestos de la fórmula III es un grupo saliente nucleófilamente sustituible, por ejemplo un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como arilsulfonilo o alquilsulfonilo, tal como bencenosulfonilo, 4-nitrobencenosulfonilo, 4-metilbencenosulfonilo (= tosilo), metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo. Los compuestos de la fórmula II también pueden presentarse en otra forma tautomérica, por ejemplo la forma de los derivados de 7-hidroxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina respectivos en la que el átomo de hidrógeno móvil, que en la fórmula II está unido al átomo de nitrógeno de la posición 6 del sistema de anillos de oxazolopirimidina, se une al átomo de oxígeno unido al átomo de carbono del anillo de la posición 7. Siempre que pueda aplicarse, se aplica a todos los compuestos que aparecen en la preparación de los compuestos de la fórmula I que pueden presentarse en cualquier otra forma tautomérica distinta de la representada en sus fórmulas.

La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III es una reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono del grupo R¹ que lleva el grupo L¹ y puede realizarse en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas por una persona especialista en la técnica. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o 1,2-dimetoxietano (DME), un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a

aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, dependiendo de las particularidades del caso especificado. En general, es favorable para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula II y/o unir un ácido que se libera durante la reacción, añadir una

5 base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino, hidróxido, carbonato o hidrógenocarbonato como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógenocarbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio,

10 etóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula II también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula III. Aparte de por reacción con un compuesto de la fórmula III, un compuesto de la fórmula II

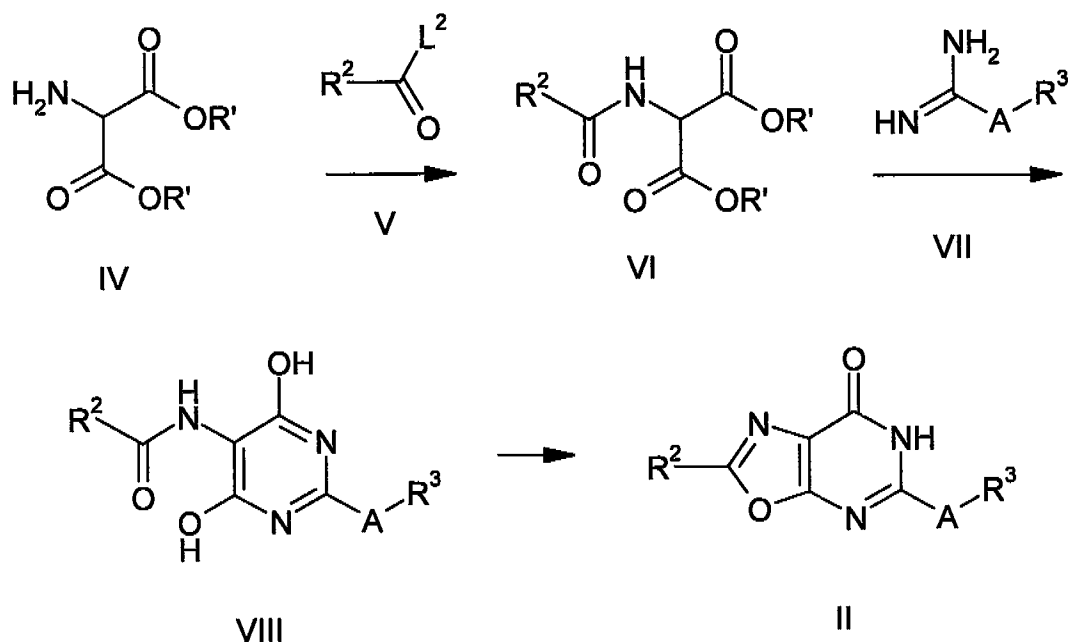
15 también puede convertirse en un compuesto de la fórmula I por reacción con el alcohol respectivo de la fórmula R^1-OH , en la que R^1 se define como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, en las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato tal como

20 azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter tal como THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar un éster de ácido aminomalónico de la fórmula IV con un derivado de ácido

25 carboxílico activado de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI, haciendo reaccionar el último compuesto con una amidina de la fórmula VII para dar un compuesto de la fórmula VIII, y ciclando el último compuesto con formación del sistema de anillos de oxazolo[5,4-d]pirimidina para dar el compuesto de la fórmula II.

30



- Los grupos A, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas V, VI, VII y VIII se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo R' en los compuestos de las fórmulas IV y VI puede ser un alquilo tal como alquilo (C₁-C₃), por ejemplo, tal como metilo o etilo. El grupo L² en los compuestos de la fórmula V es un grupo saliente nucleófilamente sustituible y en particular puede ser un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, y por lo tanto el compuesto de la fórmula V puede ser un haluro de ácido carboxílico. L² también puede ser un grupo de la fórmula R²-C(O)-O y por lo tanto el compuesto de la fórmula V puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido carboxílico. En las reacciones de este proceso, como en todas las demás reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de la fórmula I, también pueden emplearse compuestos de partida y/o productos obtenidos en forma de una sal. Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas IV y VII pueden emplearse en forma de una sal de adición de ácidos tal como el hidrocloreuro.

La reacción de los compuestos de las fórmulas IV y V puede realizarse en condiciones convencionales para la acilación de una amina con un derivado de ácido carboxílico activado tal como un haluro o anhídrido de ácido. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, una cetona tal como acetona o butan-2-ona,

un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C . En general, la reacción se realiza con adición de una base, por ejemplo una

5 amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base orgánica tal como un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. La reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII se realiza generalmente en un disolvente inerte, por

10 ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éter tal como THF, dioxano o DME, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C , en presencia de una base, por ejemplo un alcóxido tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico

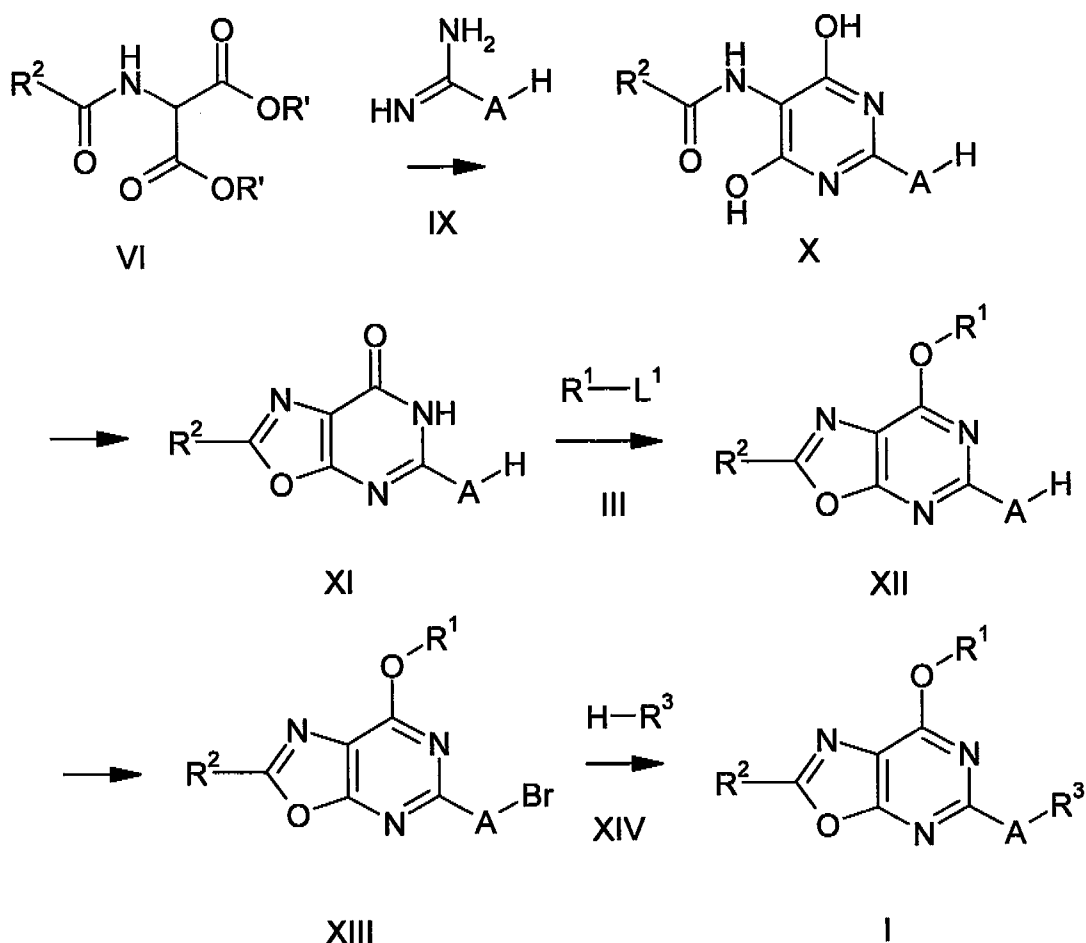
15 o terc-butóxido potásico. La ciclación del compuesto de la fórmula VIII para dar el compuesto de la fórmula II puede realizarse favorablemente en presencia de un haluro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo u oxiclورو de fósforo o una mezcla de los mismos, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno,

20 diclorometano, cloroformo o dicloroetano, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C .

En otro proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I, un compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con una amidina de la fórmula IX

25 en lugar de con una amidina de la fórmula VII, el compuesto obtenido de la fórmula X se cicla para dar un compuesto de la fórmula XI que después se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula XII, y el último compuesto se broma en el grupo -A-H para dar un intermedio de bromo de la fórmula XIII que puede convertirse en compuestos de

30 la fórmula I por reacción con un compuesto de la fórmula XIV en caso de que el grupo R^3 en el compuesto de la fórmula I se una a través de un átomo de nitrógeno del anillo, es decir, el átomo de nitrógeno representado en la fórmula XIV se una a un átomo de nitrógeno del anillo, o por reacción con otros compuestos como se resume a continuación.

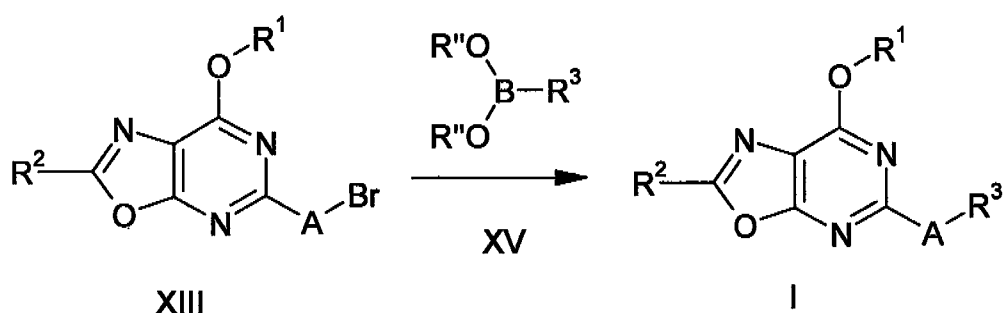


- Los grupos A, R^1 , R^2 y R^3 en los compuestos de las fórmulas IX, X, XI, XII y XIII se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo R^3 en los compuestos de la fórmula XIV se define como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final, con la condición de que R^3 comprenda al menos un átomo de nitrógeno del anillo que porte un átomo de hidrógeno. El grupo A en los compuestos de las fórmulas IX, X, XI, XII y XIII es un grupo $-CR^6R^7-$ en el que R^6 y R^7 se definen como en los compuestos de la fórmula I. En una modalidad de la invención, por este proceso se obtienen compuestos de la fórmula I e intermedios de bromo respectivos de la fórmula XIII en los que el grupo A es el grupo $-CH_2-$.

Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII, la ciclación del compuesto de la fórmula VIII para dar el compuesto de la fórmula II y la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III se aplican asimismo a la reacción de los compuestos de las

fórmulas VI y IX, la ciclación del compuesto de la fórmula X para dar el compuesto de la fórmula XI y la reacción de los compuestos de las fórmulas XI y III, respectivamente. La bromación del compuesto de la fórmula XII para dar el compuesto de la fórmula XIII puede realizarse, por ejemplo, por medio de N-bromosuccinimida (NBS). Dicha bromación por medio de NBS se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como tetraclorometano, en presencia de un iniciador de radicales, por ejemplo azobisisobutironitrilo (AIBN), a temperaturas de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo a aproximadamente 80°C. Además del compuesto mono-bromado de la fórmula XIII, dicha bromación del compuesto de la fórmula XII puede conducir a un compuesto en el que los átomos de hidrógeno adicionales se reemplazan por átomos de bromo, en particular para dar un compuesto dibromado en el que en el grupo A, aparte del átomo de nitrógeno representado en la fórmula XII, otro átomo de hidrógeno, que representa R⁶ o R⁷, se reemplaza por un átomo de bromo. Por ejemplo, en caso de que el grupo -A-H en el compuesto de la fórmula XII sea el grupo -CH₃, dicha bromación puede conducir al compuesto de la fórmula XIII en el que el grupo -A-Br es el grupo -CH₂Br, y al compuesto respectivo que contiene el grupo -CHBr₂ en lugar del grupo -CH₂Br. Dichos compuestos di-bromados que contienen el grupo -CHBr₂, los dos en forma aislada y en forma de una mezcla con el compuesto mono-bromado, pueden convertirse en los compuestos mono-bromados deseados de la fórmula XIII por tratamiento con un agente reductor adecuado tal como un fosfito de dialquilo, por ejemplo un di(alquil (C₁-C₄))fosfito tal como fosfito de dietilo. Dicha conversión por medio de un fosfito de dialquilo se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un éter tal como THF o dioxano o DME, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C, por ejemplo a aproximadamente 0°C, en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria tal como etildiisopropilamina o trietilamina. La reacción de un compuesto de la fórmula XIV, que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo a través del cual el grupo R³ se une al grupo A en el compuesto resultante de la fórmula I y al que se une el átomo de nitrógeno representado en la fórmula XIV, con un compuesto de la fórmula XIII, que es una reacción de sustitución nucleófila tal como la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III, se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un

- alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo
- 5 a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, favorablemente con adición de una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base orgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico,
- 10 carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o amida tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio, donde el compuesto de la fórmula XIV también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula XIII.
- 15 Por reacción del intermedio de bromo de la fórmula XIII con un ácido borónico o un derivado de ácido borónico de la fórmula XV, pueden prepararse compuestos de la fórmula I en la que el grupo R³ en el compuesto de la fórmula I se une a través de un átomo de carbono del anillo.

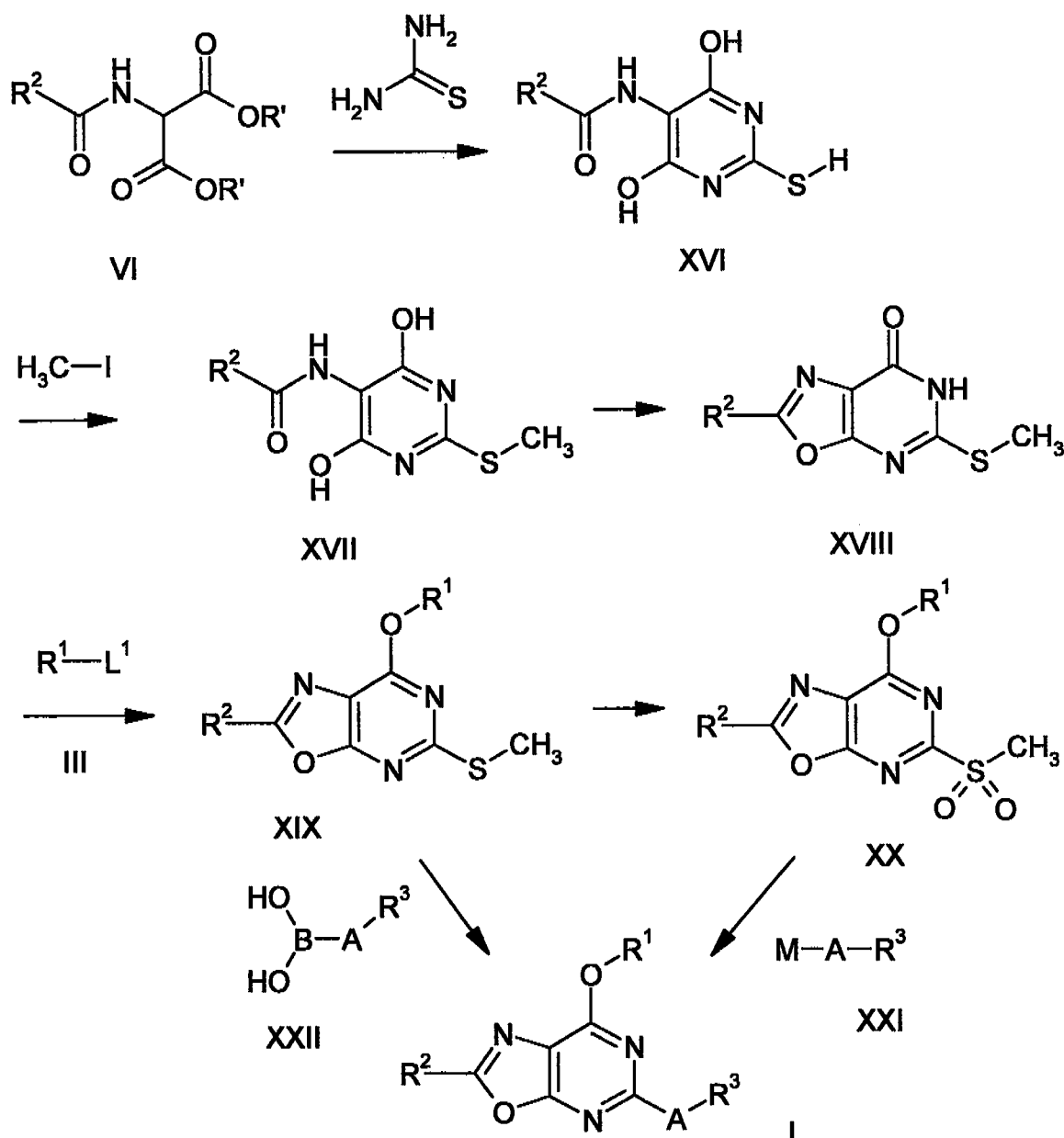


- 20 El grupo R³ en los compuestos de la fórmula XV se define como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo R'' en los compuestos de la fórmula XV puede ser
- 25 hidrógeno, es decir, el compuesto de la fórmula XV puede ser un ácido borónico, o R'' puede ser un alquilo tal como alquilo (C₁-C₄), es decir, el compuesto de la fórmula XV puede ser, por ejemplo, un éster de ácido borónico. La reacción del compuesto de la fórmula XV, que puede ser un ácido cicloalquilborónico opcionalmente sustituido, ácido arilborónico incluyendo ácido fenilborónico, o
- 30 ácido heteroarilborónico o derivado del mismo, por ejemplo, con un compuesto de la fórmula XIII se realiza generalmente en presencia de un compuesto de paladio

catalítico, por ejemplo una sal de paladio (II) tal como acetato de paladio (II), que puede emplearse en presencia de una fosfina tal como triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, o un complejo de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), y una base, por ejemplo un carbonato o fosfato de metal alcalino tal como carbonato sódico o fosfato tripotásico, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno o xileno, o un éter, tal como THF, dioxano o DME, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 60°C a aproximadamente 140°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C.

En otro proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, un compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con tiourea, el compuesto obtenido de la fórmula XVI se alquila en el átomo de azufre, por ejemplo se metila con yodometano para dar un compuesto de la fórmula XVII, el compuesto de la fórmula XVII se cicla para dar un compuesto de la fórmula XVIII que después se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula XIX, y el último compuesto se oxida para dar un compuesto de la fórmula XX que puede convertirse en un compuesto de la fórmula I por reacción con un compuesto organometálico de la fórmula XXI.

20



Los grupos A, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas XVI, XVII, XVIII, XIX, XX y XXI se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo M en los compuestos de las fórmulas XXI es un grupo haluro de magnesio Mg-Hal, en el que Hal es cloro, bromo o yodo, es decir, el compuesto de la fórmula XXI es un compuesto de Grignard, o litio, es decir, el compuesto de la fórmula XXI es, por ejemplo, un compuesto de organolitio.

La reacción de un compuesto de la fórmula VI con tiourea se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como alcanol (C₁-C₃) tal como etanol, a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo

a aproximadamente 60°C, en presencia de una base, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico o terc-butóxido potásico. La metilación del compuesto de la fórmula XVI con yodometano se realiza favorablemente con adición de una base, por ejemplo un

5 hidróxido o alcóxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico o metóxido potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo un éter tal como THF, dioxano o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C,

10 por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. La secuencia de etapas en la preparación de los compuestos de la fórmula XVII también puede cambiarse y primero se hace reaccionar un éster de ácido aminomalónico de la fórmula IV tal como el éster dietílico con tiourea en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido sódico, y después el átomo de

15 azufre se alquila, por ejemplo se metila con yodometano, y el producto obtenido se acila con un compuesto de la fórmula V (véase M. H. Holschbach et al., Eur. J. Med. Chem. 41 (2006), 7-15). Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a la ciclación del compuesto de la fórmula VIII para dar el compuesto de la fórmula II y la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III se aplican

20 asimismo a la ciclación del compuesto de la fórmula XVII para dar el compuesto de la fórmula XVIII y la reacción de los compuestos de las fórmulas XVIII y III, respectivamente. La oxidación del grupo CH₃-S- en un compuesto de la fórmula XIX para dar la sulfona de la fórmula XX puede realizarse por medio de peróxido de hidrógeno o un perácido tal como ácido 3-cloroperbenzoico o ácido monoperoxiftálico en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado tal

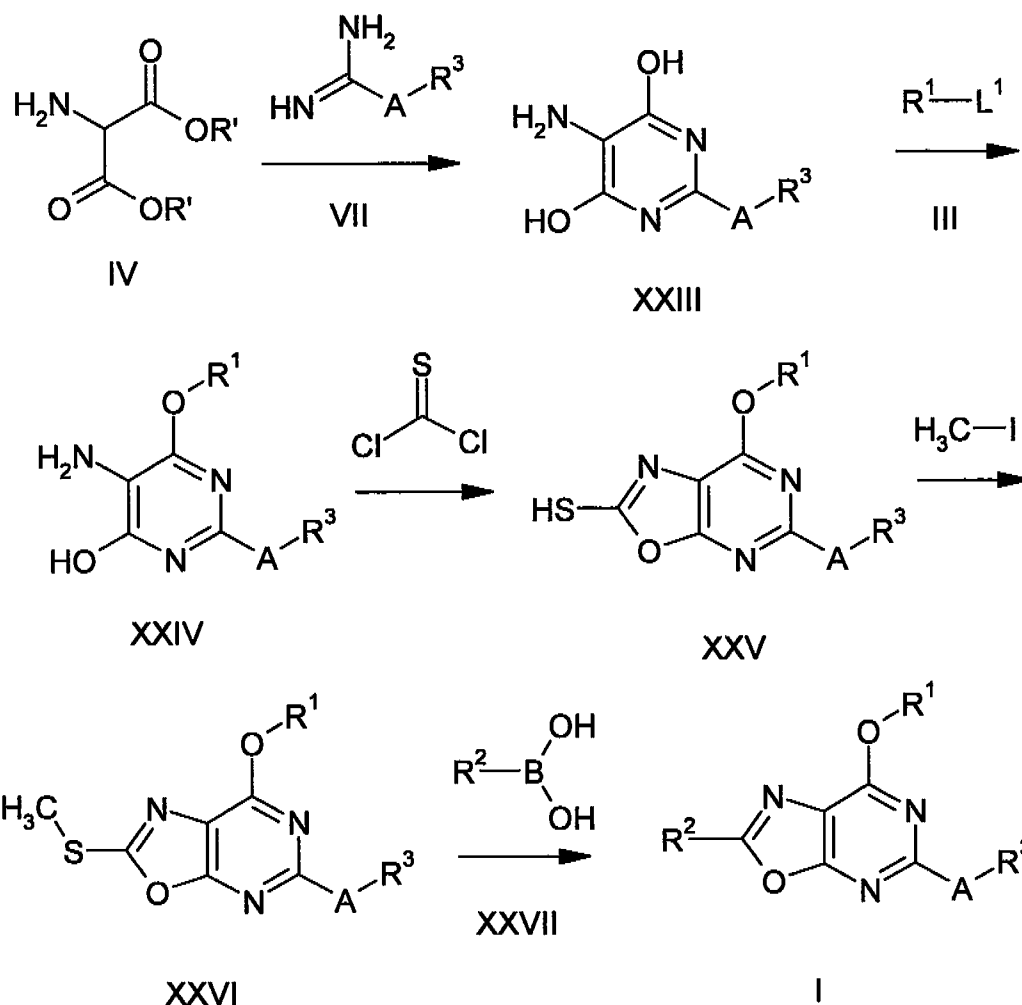
25 como diclorometano o cloroformo o un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C. La reacción del compuesto de la fórmula XX con el compuesto organometálico de la fórmula XXI se realiza en un disolvente

30 inerte, por ejemplo un hidrocarburo tal como benceno o hexano o un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, o una mezcla de disolventes, con o sin la adición de una sal, por ejemplo un haluro de litio tal como cloruro de litio, a temperaturas de aproximadamente -70°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente

35 40°C, dependiendo de las circunstancias del caso específico. Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse directamente a partir de compuestos de la

fórmula XIX, sin oxidación del grupo $\text{CH}_3\text{-S-}$, en una reacción de tipo Liebeskind con un ácido borónico de la fórmula XXII (véase L. S Liebeskind et al., Org. Lett. 4 (2002), 979-981). Los grupos A y R^3 en los compuestos de la fórmula XXII se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar
5 presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final.

En otro proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, un éster de ácido aminomalónico de la fórmula IV se hace reaccionar con una amidina de la fórmula VII para dar un compuesto de la fórmula XXIII que después
10 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula XXIV, el compuesto de la fórmula XXIV se hace reaccionar con tiofosgeno para dar un compuesto de la fórmula XXV, el último compuesto se alquila en el átomo de azufre, por ejemplo se metila con yodometano para dar un compuesto de la fórmula XXVI, y el compuesto de la fórmula XXVI se convierte en
15 un compuesto de la fórmula I por reacción con un ácido borónico de la fórmula XXVII.

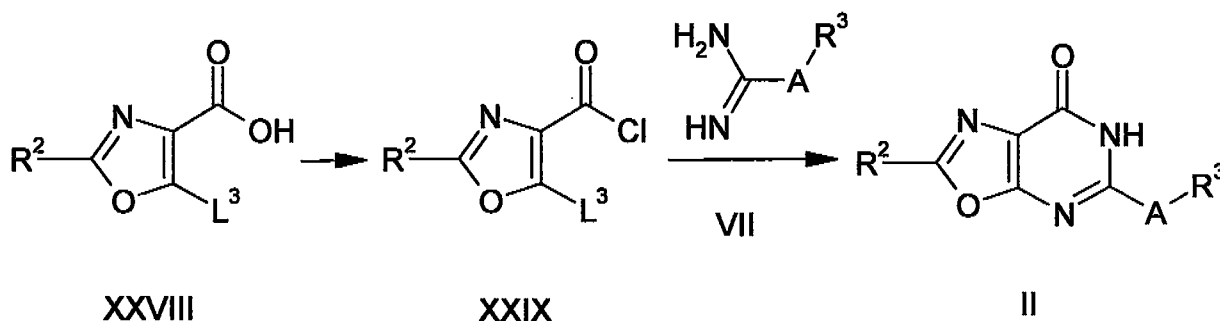


- Los grupos A, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas XXIII, XXIV, XXV, XXVI y XXVII se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a las reacciones realizadas en otros procesos se aplican asimismo a las reacciones del tipo respectivo realizadas en este proceso. La reacción de los compuestos de la fórmula XXIII con tiofosgeno puede realizarse en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano o DME, o una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, con o sin la adición de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio o una amina terciaria tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. La reacción de los compuestos de las fórmulas XXVI y

XXVII para dar un compuesto de la fórmula I puede realizarse en las condiciones de la reacción de Liebeskind (véase L. S. Liebeskind et al., Org. Lett. 4 (2002), 979-981) en presencia de un compuesto de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), que puede emplearse en presencia de una fosfina tal como tri(furan-2-il)fosfina o trifenilfosfina, o un complejo de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), y un compuesto de cobre tal como una sal de cobre (I) tal como tiofeno-2-carboxilato de cobre (I), en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo tal como benceno, tolueno o xileno, o un éter tal como THF, dioxano o DME, o agua, o una mezcla de disolventes, con o sin la adición de un ácido de Lewis, por ejemplo acetato de zinc, a temperaturas de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C.

Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula XXVI oxidando el grupo $\text{CH}_3\text{-S-}$ para dar la sulfona y haciendo reaccionar el compuesto obtenido que contiene el grupo $\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$ en lugar del grupo $\text{CH}_3\text{-S-}$ con un compuesto organometálico de la fórmula $\text{R}^2\text{-M}$, donde M se define como en los compuestos de la fórmula XXI, de forma análoga a la resumida anteriormente con respecto a la oxidación del compuesto de la fórmula XIX para dar el compuesto de la fórmula XX y la reacción de los compuestos de las fórmulas XX y XXI.

En otro proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, se activa un ácido oxazol-4-carboxílico de la fórmula XXVIII, por ejemplo por conversión en el cloruro de ácido carboxílico de la fórmula XXIX, y después se hace reaccionar con una amidina de la fórmula VII para dar un compuesto de la fórmula II que después puede convertirse en un compuesto de la fórmula I como se ha resumido anteriormente.



El grupo R^2 en los compuestos de las fórmulas XXVIII y XXIX se define como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos

funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo L^3 en los compuestos de las fórmulas XXVIII y XXIX es un grupo saliente, por ejemplo un grupo etoxi o cloro. La conversión del ácido carboxílico de la fórmula XXVIII en el cloruro de ácido de la fórmula XXIX

5 puede realizarse en condiciones convencionales, por ejemplo por medio de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La reacción de los compuestos de las fórmulas XXIX y VII para dar un compuesto de la fórmula II puede realizarse acilando primero la amidina en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo

10 un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, un éter tal como THF, dioxano o DME, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C , calentando el compuesto obtenido en tolueno a la temperatura de reflujo y posteriormente tratándolo con una base, por ejemplo un

15 hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o potásico en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como un alcanol (C_1-C_3) tal como etanol a temperaturas de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C , por ejemplo a aproximadamente 20°C , de forma análoga a la descrita en I. J. Turchi et al., *Synthesis* (1983), 837-839. En un enfoque similar para la formación del sistema

20 de anillos de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un 5-amido-4-ciano-oxazol puede ciclarse por tratamiento con peróxido de hidrógeno y un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en agua a aproximadamente 100°C de forma análoga a la descrita en A. B. A. Jansen et al., *J. Chem. Soc.* (1961), 405-411, por ejemplo un 5-acetamido-4-ciano-oxazol tal como 5-acetamido-4-ciano-2-

25 fenil-oxazol que puede ciclarse para dar el compuesto de la fórmula XI en la que A es $-\text{CH}_2-$ y R^2 es fenilo que después puede convertirse en compuestos de la fórmula I como se ha resumido anteriormente.

Otros compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a partir de compuestos adecuados preparados de acuerdo con los procesos descritos

30 anteriormente por funcionalización o modificación de grupos funcionales contenidos, de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo por esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación, alquilación, acilación, sulfonilación, reducción, oxidación, conversión en sales, y otros. Por ejemplo, un grupo hidroxilo, que puede liberarse a partir de un grupo éter por escisión de éter,

35 por ejemplo por medio de tribromuro de boro, o a partir de un grupo hidroxilo protegido por desprotección, puede esterificarse para dar un éster de ácido

carboxílico o un éster de ácido sulfónico, o eterificarse. Las eterificaciones de grupos hidroxí pueden realizarse favorablemente por alquilación con el compuesto de halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte, por ejemplo una amida tal como DMF o NMP o una cetona tal como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu indicada anteriormente. Un grupo hidroxí puede transformarse en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Un átomo de halógeno puede reemplazarse con una diversidad de grupos en una reacción de sustitución que puede también ser una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo nitro puede reducirse a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para la alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto de carbonilo, o para la acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un derivado de ácido carboxílico reactivo, tal como un cloruro o anhídrido de ácido o un cloruro de ácido sulfónico, o con un ácido carboxílico activado que puede obtenerse a partir del ácido carboxílico por tratamiento con un agente de acoplamiento tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida tal como, por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), o tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metileno]-dimetilamonio (TBTU). Un grupo éster carboxílico puede hidrolizarse bajo condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha mencionado anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria puede deshidratarse para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O) o un resto sulfona S(O)₂. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona puede reducirse a un alcohol, por ejemplo por medio de un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio o borohidruro sódico.

Todas las reacciones usadas en las síntesis anteriores de los compuestos

de la fórmula I se conocen per se por el especialista en la técnica y pueden realizarse en condiciones convencionales de acuerdo con o análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula I, así como cualquier compuesto intermedio, pueden purificarse mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía. Como ya se ha mencionado, todos los compuestos de partida e intermedios empleados en las síntesis anteriores que contienen un grupo ácido o básico, también pueden emplearse en forma de sales, y todos los intermedios y compuestos diana finales también pueden obtenerse en forma de sales. Asimismo, como ya se ha mencionado anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso específico, con el fin de evitar un curso indeseado de una reacción o reacciones adversas durante la síntesis de un compuesto, en general puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente los grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos en forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos funcionales deseados. Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar los grupos protectores amino que pueden ser grupos acilo o grupos alquiloxycarbonilo, por ejemplo un grupo terc-butiloxycarbonilo (= Boc) que se puede eliminar por tratamiento con ácido trifluoroacético (= TFA), un grupo benciloxycarbonilo que se puede eliminar por hidrogenación catalítica o un grupo fluoren-9-ilmtoxycarbonilo que se puede eliminar por tratamiento con piperidina, y grupos protectores de ácido carboxílico que se pueden proteger como grupos éster, como ésteres terc-butilícos que se pueden desproteger por tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencilícos que se pueden desproteger por hidrogenación catalítica. Como un ejemplo de un grupo precursor, puede mencionarse el grupo nitro, que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Dichas estrategias sintéticas, y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso específico, se conocen por el especialista.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, III, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII y XXIX, en las que A, R¹, R², R³, R", L¹, L², L³ y M son como se han

definido anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios. La invención también incluye todas las formas tautoméricas de dichos intermedios y compuestos de partida. Todas las explicaciones dadas anteriormente y las modalidades especificadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican asimismo a dichos intermedios y compuestos de partida. Un aspecto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de inicio e intermedios específicos descritos en esta memoria. Indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un aspecto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de sus solvatos.

Los compuestos de la fórmula I son compuestos farmacológicamente activos útiles que modulan el receptor Edg-1 y, más específicamente, actúan como agonistas eficaces de Edg-1, y que pueden emplearse como agentes farmacéuticos o como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas o medicamentos, y usarse para el tratamiento de diversas enfermedades. La acción agonista de Edg-1 también incluye la posibilidad de deterioro funcional de la señalización del receptor Edg-1 debido a taquifilaxis o desensibilización del receptor que es deseable en el tratamiento de ciertas enfermedades. La eficacia de los compuestos de la fórmula I puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito más adelante y en otros ensayos que se conocen por una persona especialista en la técnica, por ejemplo en el modelo de ratón de renoprotección después de isquemia-reperfusión descrito en A. S. Awad et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 290 (2006), F1516-F1524, o en el modelo de ratón de aterosclerosis descrito en J.-R. Nofer et al., Circulation 115 (2007), 501-508. En el contexto de la presente invención, se entiende que el tratamiento de enfermedades comprende la terapia, incluyendo el alivio y cura, de enfermedades o síntomas de enfermedades y la prevención o profilaxis de enfermedades o síntomas de enfermedades. Por ejemplo, en pacientes que basándose en su historia de enfermedades son susceptibles de padecer un infarto de miocardio, o ataques de asma, por medio de un tratamiento medicinal preventivo o profiláctico puede prevenirse la aparición o reaparición de un infarto de miocardio, o de los síntomas de una enfermedad asmática, respectivamente, o pueden reducirse su grado o sus secuelas. Las enfermedades o síntomas de enfermedades pueden

ser agudos o crónicos. Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la fórmula I incluyen enfermedades cardiovasculares, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, isquemia

5 cardíaca y/o lesión de reperfusión incluyendo isquemia cardíaca y/o lesión de reperfusión durante una cirugía cardíaca o trasplante, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco incluyendo fallo cardíaco sistólico, fallo cardíaco diastólico y fallo cardíaco con fracción de eyección conservada (= HF-PEF), cardiomiopatía, ictus, trombosis, aterosclerosis, disfunción endotelial, enfermedad oclusiva de las

10 arterias periféricas (= PAOD = arteriopatía periférica = PAD), reestenosis, vasculopatía incluyendo vasculopatía de trasplante, lesiones endoteliales después de PTCA (= angioplastia coronaria transluminal percutánea), hipertensión incluyendo hipertensión sistólica, hipertensión pulmonar e hipertensión portal, remodelación vascular, trastornos de permeabilidad vascular y edema incluyendo

15 formación de edema después de una cirugía o debido al tratamiento con fármacos, por ejemplo. Los compuestos de la fórmula I también pueden usarse en el tratamiento, incluyendo la terapia y prevención, de la diabetes, complicaciones diabéticas, cardiomiopatía diabética, vasculopatía diabética, retinopatía, enfermedades renales, nefropatía, fallo renal incluyendo fallo renal agudo,

20 isquemia renal y/o lesión de reperfusión renal, enfermedades respiratorias, asma bronquial, edema pulmonar, trastornos de curación de heridas, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, sepsis, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, lesión en el SNC, lesión en la médula espinal, dolor y cáncer, por ejemplo. Los compuestos de la fórmula I

25 también pueden usarse para modular la angiogénesis, arteriogénesis, vasculogénesis, linfangiogénesis y maduración vascular, para modular la recirculación de linfocitos, para modular la movilización, migración, diferenciación y recirculación de células madre y células progenitoras, por ejemplo por tratamiento de células madre o células progenitoras ex vivo con un compuesto de

30 la fórmula I, y para modular la inmunosupresión, incluyendo la inmunosupresión después de un trasplante, por ejemplo. Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse para la estabilización vascular, para la reparación neuronal, para citoprotección, por ejemplo en combinación con quimioterapia o después de radiación, para renoprotección y para cardioprotección, por ejemplo. Otros usos

35 de los compuestos de la fórmula I son la mejora de cultivos celulares, por ejemplo como sustituto de un factor de crecimiento o factor de supervivencia para

suplementar o reemplazar suero tal como suero bovino fetal, por ejemplo, y el uso en medicina regenerativa y terapia basada en células, incluyendo el uso en cultivos de células madre o células progenitoras, ensayos celulares, preparación de células primarias incluyendo células madre, cultivo de tejidos y la conservación de células, tejidos y órganos y su viabilidad, por ejemplo, para mejorar la reparación basada en células, la terapia con células madre o progenitoras o el trasplante de tejidos u órganos.

Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de los mismos, para uso como un agente farmacéutico. Otro objeto es una composición farmacéutica, o un medicamento, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias excipientes farmacéuticamente aceptables y/o aditivos. También son objetos de la invención un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con el receptor Edg-1, en particular una enfermedad que puede tratarse por una acción agonista sobre el receptor Edg-1 o en la que se desea una acción agonista sobre el receptor Edg-1, por ejemplo enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, fallo cardíaco, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, enfermedades renales, enfermedades inflamatorias, trastornos de permeabilidad vascular, diabetes, enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, cáncer, o cualquier otra enfermedad mencionada anteriormente o más adelante en este documento, o para uso en cardioprotección, renoprotección o citoprotección o para cualquier otro uso mencionado anteriormente o más adelante en este documento. Un objeto de la invención es también el uso de un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la preparación de un

medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con el receptor Edg-1, en particular una enfermedad que puede tratarse por una acción agonista sobre el receptor Edg-1 o en la que se desea una acción agonista sobre el receptor Edg-1, por ejemplo enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, fallo

5 cardiaco, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, enfermedades renales, enfermedades inflamatorias, trastornos de permeabilidad vascular, diabetes, enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, cáncer o cualquier otra enfermedad mencionada anteriormente o más adelante en este documento, o para cardioprotección, renoprotección o citoprotección o para

10 cualquier otro uso mencionado anteriormente o más adelante en este documento. Un objeto de la invención es también un método para el tratamiento de una enfermedad asociada con el receptor Edg-1, en particular una enfermedad que puede tratarse por una acción agonista sobre el receptor Edg-1 o en la que se desea una acción agonista sobre el receptor Edg-1, por ejemplo enfermedades

15 cardiovasculares, aterosclerosis, fallo cardiaco, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, enfermedades renales, enfermedades inflamatorias, trastornos de permeabilidad vascular, diabetes, enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, cáncer o cualquier otra enfermedad mencionada anteriormente o más adelante en este documento, o

20 para cardioprotección, renoprotección o citoprotección o para cualquier otro uso mencionado anteriormente o más adelante en este documento, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una dosis farmacológicamente eficaz de compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal

25 fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos. También es un objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de

30 cualquiera de ellos, como un aditivo en un cultivo, la manipulación o la conservación de células, tejidos u órganos, por ejemplo durante el transporte de órganos para trasplante, o en cultivos de células madre o progenitoras, o en experimentos científicos que incluyen ensayos y pruebas farmacológicas en las que se usan células, tejidos u órganos humanos o animales.

35 Los compuestos de la fórmula I también pueden usarse en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, o agentes farmacéuticos, en

particular con compuestos que pueden mejorar el efecto fisiológico favorable de los compuestos de acuerdo con la fórmula I, o con compuestos que producen efectos secundarios indeseables que pueden prevenirse o atenuarse por los compuestos de la fórmula I. Los ejemplos de estos otros compuestos incluyen

5 estatinas, potenciadores de HDL (lipoproteínas de alta densidad), citostáticos, agonistas de PPAR gamma (receptor activado por el proliferador de peroxisomas de subtipo gamma), inhibidores de ACE/NEP (enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra) e inhibidores del factor Xa.

Los compuestos de la fórmula I, opcionalmente en combinación con otros

10 compuestos farmacológicamente activos, pueden administrarse a animales, en particular a mamíferos incluyendo seres humanos, como agentes farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí, o en forma de composiciones farmacéuticas. La administración puede realizarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con

15 azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones incluyendo soluciones acuosas, alcohólicas y oleosas, zumos, gotas, jarabes, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o infusión subcutánea, intramuscular o intravenosa, en particular soluciones acuosas. Otras

20 formas de administración adecuadas son, por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo en la forma de ungüentos, cremas, tinturas, pulverizaciones, polvos o sistemas terapéuticos transdérmicos, o administración por inhalación, por ejemplo, en la forma de pulverizadores nasales o mezclas en aerosol o, formas tales como microcápsulas, implantes o túbulos. Los compuestos de la fórmula I

25 también pueden usarse en modos de liberación de fármacos locales, por ejemplo en endoprótesis vasculares recubiertas para prevenir o reducir la reestenosis asociada con endoprótesis vasculares o por medio de su aplicación local mediante un catéter. La forma de administración apropiada depende, entre otras cosas, de la enfermedad que se ha de tratar y de su gravedad.

La cantidad de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o solvatos presentes en las composiciones farmacéuticas normalmente varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis unitaria, pero

35 dependiendo del tipo de composición farmacéutica, también puede ser mayor. Las composiciones farmacéuticas usualmente comprenden de aproximadamente 0,5 a

aproximadamente 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en un modo conocido per se. Para este fin, uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o solvatos, junto con una o más sustancias excipientes farmacéuticas sólidas o líquidas y/o aditivos o sustancias auxiliares y, si se desea una combinación de medicamentos, otros compuestos farmacológicamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una forma de administración y forma de dosificación adecuada que después puede usarse como agente farmacéutico en medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipientes y aditivos pueden usarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionan de una manera indeseable con los compuestos de la fórmula I o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos de los tipos de aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para alcanzar un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y sustancias aromáticas. Son ejemplos de sustancias excipientes y aditivos agua, solución de cloruro sódico fisiológica, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de bencilo o glicerol, polioles, manitol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa, glucosa, sacarosa o almidón tal como almidón de maíz, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos también se pueden liofilizar, y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. Por ejemplo para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales.

La dosificación de un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable y/o solvato de la misma a administrar depende del caso específico y, como es habitual, tiene que adaptarse por el médico de acuerdo con las reglas y procedimientos habituales a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Por ejemplo, depende de la

naturaleza y la gravedad del trastorno que se ha de tratar, y también del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual del paciente humano o animal, de la eficacia y duración de la acción del compuesto utilizado, de si el tratamiento es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos además de un compuesto de la fórmula I.

5 En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (en todos los casos mg por kg de peso corporal), por ejemplo, es apropiada para la administración a un

10 adulto que pesa aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una dosis única o, en particular, cuando se administran dosis mayores, dividida en varias dosis, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración puede también llevarse a cabo en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo de la

15 conducta individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Los compuestos de la fórmula I y la también se pueden emplear para otros fines que no sean los indicados precedentemente. Los ejemplos no limitantes incluyen el uso como herramientas de diagnóstico, por ejemplo el uso en métodos

20 para determinar la actividad de receptores Edg-1 en muestras biológicas, el uso como herramientas bioquímicas y el uso como intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo otros compuestos farmacológicamente activos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Cuando los compuestos de ejemplo que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida preparativa a alta presión (HPLC) sobre un

25 material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente era una mezcla gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético (TFA), se obtuvieron en parte en forma de su sal de adición de ácidos con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tales como

30 condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos de ejemplo y sus fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido.

La HPLC preparativa se realizó de acuerdo con los siguientes métodos.

Método de HPLC1

35 Columna: Agilent Prep C-18, 10 μ , 30 x 250 mm; caudal: 75 ml/min; eluyente A: agua + TFA al 0,1%; Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 97% de A + 3% de B

durante 5 min, después de 97% de A + 3% de B a 10% de A + 90% de B en 7,5 min, después 10% de A + 90% de B durante 2,5 min

Método de HPLC2

- Columna: Agilent Prep C-18, 10 μ , 30 x 250 mm; caudal: 75 ml/min; eluyente A: agua + TFA al 0,1%; Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 90% de A + 10% B a 10% de A + 90% B en 8 min, después 10% de A + 90% B durante 7 min

La cromatografía sobre gel de sílice de acuerdo con el siguiente método se realizó usando un dispositivo FlashMaster®.

Método SC1

- 10 Columna: cartuchos de gel de sílice pre-cargados de 20 g, flujo: 10 ml/min; eluyente A: heptano; Eluyente B: acetato de etilo; gradiente: 100% de A durante 5 min, después de 100% de A a 90% de A + 10% de B en 2 min, después 90% de A + 10% de B durante 10 min, después de 90% de A + 10% de B a 80% de A + 20% de B en 3 min, después 80% de A + 20% de B durante 10 min, después de 80% de A + 20% de B a 70% de A + 30% de B en 3 min, después 70% de A + 30% de B durante 10 min

Los compuestos preparados en general se caracterizaron por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). En la caracterización de RMN, se dan el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno y la multiplicidad (s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, dt = triplete doble, c = cuadruplete, m = multiplete; a = ancho) de los picos. En la

- 25 caracterización de MS, en general se da el número másico (m/z) del pico del ión molecular M, por ejemplo, M^+ , o de un ión relacionado tal como el ión $M+1$, por ejemplo $[M+1]^+$, es decir, el ión molecular protonado $[M+H]^+$, que se formó dependiendo del método de ionización usado. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ESI). Las condiciones de LC/MS usadas
- 30 fueron las siguientes.

Método LC1

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m, 8 nm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 2,5 min,

- 35 después 95% de A + 5% de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC2

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m, 8 nm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 3,4 min, después 95% de A + 5% de B durante 1,0 min; método de ionización MS: ESI+

5 Método LC3

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m, 8 nm; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 2,5 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,5 min; método de ionización MS:

10 ESI+

Método LC4

Columna: YMC-Pack J'sphere ODS H80, 20 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 4% de A + 96% de B a 95% de A + 5% de B en 2 min, después 95% de A + 5%

15 de B durante 0,4 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC5

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m, 8 nm; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 2,5

20 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC6

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m, 8 nm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 2% de A + 98% de B a 95% de A + 5% de B en 5 min,

25 después 95% de A + 5% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC7

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m, 8 nm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en

30 2,5 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC8

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 μ m, 8 nm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 5% de A + 95% de B durante 0,5 min, después de

35 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 3 min, después 95% de A + 5%

de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC9

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; eluyente

A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%;

- 5 gradiente: de 3% de A + 97% de B a 60% de A + 40% de B en 3,5 min, después de 60% de A + 40% de B a 98% de A + 2% de B en 0,5 min, después 98% de A + 2% de B durante 1 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC10

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1 ml/min; eluyente

- 10 A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% de A + 95% de B durante 0,3 min, después de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 3,2 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC11

- 15 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 µm, 8 nm; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 3,5 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC12

- 20 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 µm, 8 nm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 3,7 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC13

- 25 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 µm, 8 nm; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 2,5 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,7 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC14

- 30 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% de A + 95% de B durante 0,2 min, después de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 2,2 min, después 95% de A + 5% de B durante 1 min; método de ionización MS: ESI+

35 Método LC15

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; eluyente

A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% de A + 95% de B durante 0,2 min, después de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 2,2 min, después 95% de A + 5% de B durante 1,1 min; método de ionización MS: ESI+

5 Método LC16

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 2,6 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,4 min; método de ionización MS: ESI+

10 Método LC17

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 3,3 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,55 min; método de ionización MS: ESI+

15 Método LC18

Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm de d.i., S-4 µm, 8 nm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de A + 98% B durante 1 min, después de 2% de A + 98% de B a 95% de A + 5% de B en 4 min, después 95% de A + 5% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC19

Columna: Merck Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; caudal: 2,0 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de A + 98% de B durante 0,2 min, después de 2% de A + 98% de B a 98% de A + 2% de B en 2,2 min, después 98% de A + 2% de B durante 0,8 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC20

Columna: Merck Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; caudal: 2,4 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de A + 98% de B durante 0,2 min, después de 2% de A + 98% de B a 98% de A + 2% de B en 2,2 min, después 98% de A + 2% de B durante 0,8 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC21

Columna: Waters UPLC BEH XBridge C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + FA al 0,08%; Eluyente B: agua + FA al 0,1%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 1,1 min, después

95% de A + 5% de B durante 0,6 min; método de ionización MS: ESI+

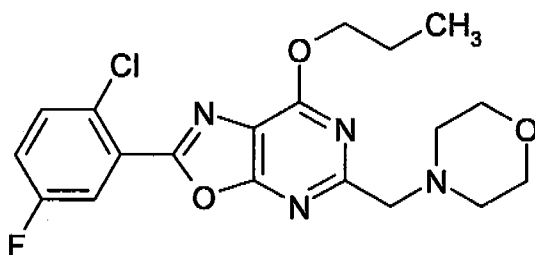
Método LC22

Columna: Waters UPLC BEH XBridge C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + FA al 0,035%; Eluyente B: agua + FA al 0,5%;

- 5 gradiente: de 5% de A + 95% de B a 60% de A + 40% de B en 2,1 min, después de 60% de A + 40% de B a 95% de A + 5% de B en 0,5 min, después 95% de A + 5% de B durante 0.6 min; método de ionización MS: ESI+

Ejemplo 1

2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina



10

(a) Éster dietílico del ácido 2-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)malónico

Una solución de 24,4 g de cloruro de 2-cloro-5-fluoro-benzoilo en 100 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una solución de 26,8 g de hidrocloreto de éster dietílico del ácido aminomalónico y 38,6 ml de trietilamina en 50 ml de diclorometano con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras la temperatura se mantenía a 0-5°C. Después, se añadieron lentamente 100 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar 39,3 g del compuesto del título en bruto.

15

20

(b) 2-Cloro-5-fluoro-N-(4,6-dihidroxi-2-metil-pirimidin-5-il)-benzamida

Se añadieron 1,5 equivalentes de metóxido sódico (al 30% en metanol) a una suspensión de 13,4 g de hidrocloreto de acetamidina en 150 ml de etanol. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con 100 ml de etanol. Al filtrado se le añadieron 1,5 equivalentes más de metóxido sódico (al 30% en metanol). Después, se añadió gota a gota una solución de 39,3 g de éster dietílico del ácido 2-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)malónico en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar a 0°C durante 30 min, el precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó con 100 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol y se secó para dar 35,7 g del compuesto del título.

25

30

(c) 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5-metil-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona

Se añadieron 22,2 g de pentacloruro de fósforo a una suspensión del producto obtenido en la etapa (b) en 300 ml de cloroformo seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadieron 22,2 g más de pentacloruro de fósforo y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h.

- 5 Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano y se secó para dar 30,2 g del compuesto del título en bruto.

(d) 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5-metil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

- Se añadieron 26,2 g de carbonato potásico y 6,4 g de 1-bromo-propano a una
10 solución de 15 g de 2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-metil-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona en 150 ml de dimetilformamida. La suspensión se agitó a 60°C durante 72 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en 300 ml de agua. El precipitado se filtró por filtración con succión. La mezcla de regioisómeros obtenida se separó por cromatografía sobre gel de sílice (método SC1). Además
15 de 3,3 g de 2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-metil-6-propil-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona, se obtuvieron 3,2 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 2,26 min; m/z = 322,01 [M+H]⁺

(e) 5-Bromometil-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

- Una mezcla de 1 g de 2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-metil-7-propoxi-oxazolo[5,4-
20 d]pirimidina, 609 mg de N-bromosuccinimida y 25 mg de azobisisobutironitrilo en 30 ml de tetraclorometano se calentó a reflujo durante 72 h. Después de la evaporación a sequedad y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (método SC1), se obtuvieron 1,65 g de una mezcla del compuesto de 5-bromometilo y el compuesto de 5-dibromometilo.

- 25 Se añadieron 3,1 g de fosfito de dietilo y 2,9 g de etildiisopropilamina a una solución de 1,5 g de la mezcla obtenida en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de una solución semi-saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con 30 ml cada una de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas
30 se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (método SC1) del residuo produjo 400 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 2,39 min; m/z = 399,95 [M+H]⁺

(f) 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

- 35 Una mezcla de 130 mg de 5-bromometil-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina, 33,9 mg de morfolina y 135 mg de carbonato potásico en

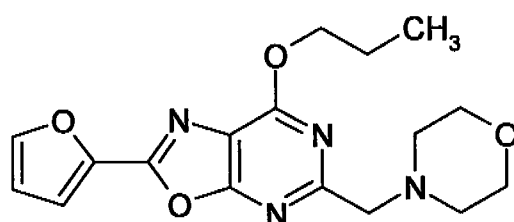
3 ml de dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío.

- 5 El resto se purificó por HPLC preparativa (Método de HPLC1) para dar 72 mg del compuesto del título en forma de sal del ácido trifluoroacético de 2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,35 min; m/z = 407,14 [M+H]⁺

Ejemplo 2

- 10 2-Furan-2-il-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina



(a) 5-Bromometil-2-furan-2-il-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina y 2-(5-bromo-furan-2-il)-5-bromometil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

- Una mezcla de 5,4 g de 2-furan-2-il-5-metil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina (preparada de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 1, etapas (a) a (d)), 4,1 g de N-bromosuccinimida y 171 mg de azobisisobutironitrilo en 75 ml de tetraclorometano se calentó a reflujo durante 3 h. Después, se añadieron 6,2 g más de N-bromosuccinimida y 257 mg de azobisisobutironitrilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días. Después de un periodo de refrigeración, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con tetraclorometano. Se obtuvieron 10,4 g de una mezcla de compuesto de 5-bromometilo y el compuesto de 5-dibromometilo, donde los grupos furanilo se habían bromado en parte en la posición 5.

- Se añadieron 19,3 ml de fosfito de dietilo y 25,6 g de etildiisopropilamina a 0°C a una solución de 10,4 g de la mezcla obtenida en 200 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadieron 200 ml de una solución semi-saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con 100 ml cada una de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. La cromatografía del residuo (gel de sílice, acetato de etilo/n-heptano, 8:2) produjo 8,3 g de una mezcla de 5-bromometil-2-furan-2-il-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina y 2-(5-bromo-furan-2-il)-5-bromometil-

7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en forma de un sólido de color amarillo claro.

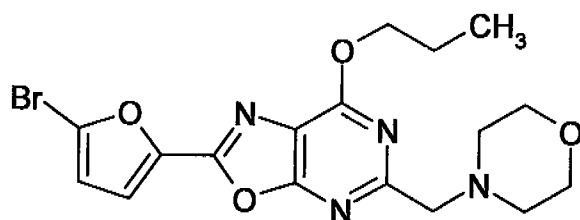
(b) 2-Furan-2-il-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadieron 91,5 mg de morfolina y 207 mg de carbonato potásico a una solución de 169 mg de la mezcla de 5-bromometil-2-furan-2-il-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina y 2-(5-bromo-furan-2-il)-5-bromometil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina obtenida en la etapa (a) en 3 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después, se añadieron 50 ml de cada uno de agua y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de un cartucho Varian ChemElut, el cartucho se lavó con 10 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad al vacío. La HPLC preparativa (método de HPLC1) del residuo produjo 41 mg de 2-(5-bromo-furan-2-il)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina (ejemplo 3) y 25 mg del compuesto del título en forma de sal del ácido trifluoroacético de 2-furan-2-il-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,06 min; m/z = 345,11 $[M+H]^+$

Ejemplo 3

2-(5-Bromo-furan-2-il)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

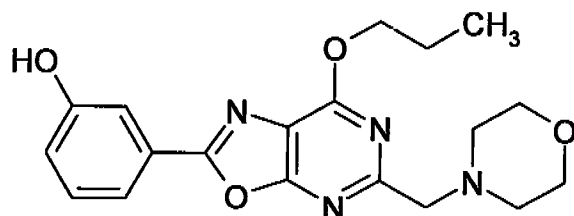


El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el ejemplo 2 y se obtuvo en forma de sal del ácido trifluoroacético de 2-(5-bromo-furan-2-il)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina. Rendimiento: 41 mg.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,26 min; m/z = 423,03 $[M+H]^+$

Ejemplo 4

3-(5-Morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenol



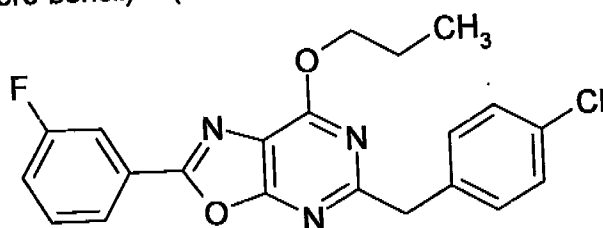
Se añadieron lentamente 1,25 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a una solución de 160 mg de 2-(3-metoxi-fenil)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 5 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La

- mezcla se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. El resto se purificó por HPLC preparativa (método de HPLC1) para dar 23 mg del compuesto del título en forma de sal del ácido trifluoroacético de 3-(5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenol.

LC/MS (método LC2): T.r. = 1,17 min; m/z = 371,18 $[M+H]^+$

Ejemplo 5

- 10 5-(4-Cloro-bencil)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina



- (a) Éster dietílico del ácido 2-(3-fluoro-benzoilamino)-malónico
Se añadieron 36,1 ml de trietilamina a una solución de 25 g de hidrocloreuro de éster dietílico del ácido aminomalónico en 200 ml de diclorometano con refrigeración en un baño de hielo. Después, se añadió gota a gota una solución de 18,7 g de cloruro de 3-fluoro-benzoilo en 100 ml de diclorometano. Después de agitar durante 2 h a 0°C, se añadieron gota a gota 100 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 33,2 g del compuesto del título en bruto.

- 20 (b) Hidrocloreuro de N-[2-(4-cloro-bencil)-4,6-dihidroxi-pirimidin-5-il]-3-fluoro-benzamida
Se disolvieron 2,25 g de sodio en 140 ml de etanol a 60°C para dar una solución de etóxido sódico. Se añadieron 6,9 g de hidrocloreuro de 2-(4-cloro-fenil)acetamidina mientras la temperatura se mantenía a 60°C. La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió una solución de 10 g de éster dietílico del ácido 2-(3-fluoro-benzoilamino)-malónico en 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h y después se evaporó a sequedad. El resto se disolvió en la cantidad mínima de agua y el valor del pH se ajustó a 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. El precipitado se retiró por filtración y se secó en un secador de infrarrojos hasta que se alcanzó un peso constante. Se obtuvieron 8,9 g del compuesto del título.

(c) 5-(4-Cloro-bencil)-2-(3-fluoro-fenil)-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona

Se añadieron 7,4 g de pentacloruro de fósforo a 60°C a una suspensión de 8,9 g de hidrocloreto de N-[2-(4-cloro-bencil)-4,6-dihidroxi-pirimidin-5-il]-3-fluoro-benzamida en 100 ml de cloroformo seco. Después de calentar a 60°C durante 5 varias horas, se añadieron 5,5 g de oxiclورو de fósforo y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo a diclorometano a 3:1 de diclorometano/metanol). Las fracciones del producto se evaporaron y el residuo se lavó con cloroformo y agua y se secó en un secador de infrarrojos hasta que se alcanzó un peso constante para dar 0,47 g del compuesto del título.

(d) 5-(4-Cloro-bencil)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadieron 28 mg de carbonato potásico y 21 mg de 1-bromo-propano a una solución de 60 mg de 5-(4-cloro-bencil)-2-(3-fluoro-fenil)-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona en 3 ml de dimetilformamida, y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se sometió a cromatografía (gel de sílice, gradiente de heptano a 3:1 de heptano/acetato de etilo). Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 2,62 min; m/z = 398,21 [M+H]⁺

20 De forma análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 5, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula Iu indicados en la Tabla 1. Pueden denominarse 2-(R²)-5-[2-(R³)-etil]-7-(R¹-oxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina, teniendo en cuenta las adaptaciones necesarias en vista de las reglas de nomenclatura, por ejemplo 5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-(3-metil-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en el caso del compuesto del ejemplo 8.

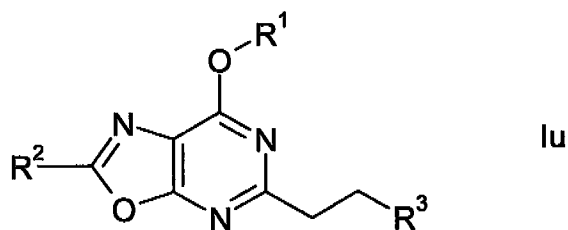


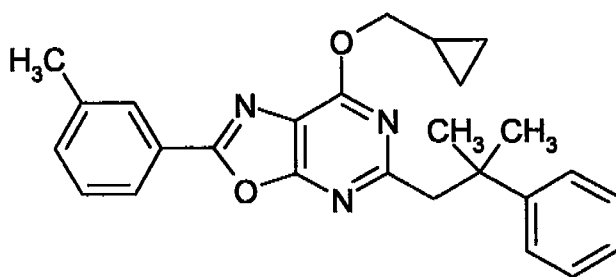
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula Iu

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
6	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,75	412,12
7	ciclopropil-metilo	3-fluoro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,72	424,1

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
8	n-propilo	3-metilfenilo	4-metoxifenilo	LC9	5,52	404,22

Ejemplo 9

7-Ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-2-fenil-propil)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



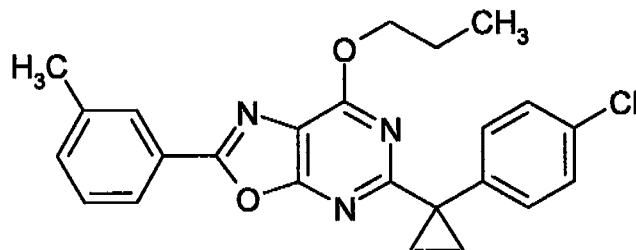
5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 5.

LC/MS (método LC9): T.r. = 5,70 min; m/z = 414,3 [M+H]⁺

Ejemplo 10

10 5-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil]-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

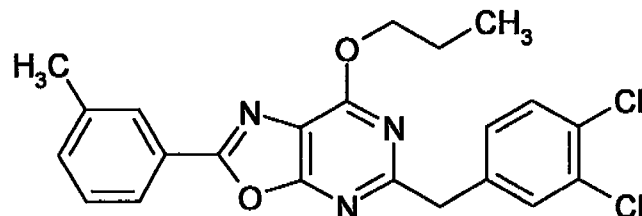


El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 5.

LC/MS (método LC9): T.r. = 5,90 min; m/z = 420,22 [M+H]⁺

15 Ejemplo 11

5-(3,4-Dicloro-bencil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



(a) Éster dietílico del ácido 2-(3-metil-benzoilamino)malónico

Se disolvieron 41,1 g de hidrocloreuro de éster dietílico del ácido aminomalónico en

200 ml de diclorometano y se añadieron 80,7 ml de trietilamina con refrigeración en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota una solución de 30 g de cloruro de 3-metil-benzoilo en 200 ml de diclorometano. Después de 2 h a 0°C, se añadieron gota a gota 100 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar 54 g del compuesto del título en bruto.

(b) N-(4,6-Dihidroxi-2-mercapto-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida

Se añadieron 1,5 equivalentes de metóxido sódico (al 30% en metanol) a 7,79 g de tiourea en 150 ml de etanol absoluto. Se añadió gota a gota una solución de 30 g de éster dietílico del ácido 2-(3-metil-benzoilamino)malónico en 100 ml de etanol absoluto y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a 0°C durante 30 min y el precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó y se secó. Se obtuvieron 28,6 g del compuesto del título en bruto.

(c) N-(4,6-Dihidroxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida

Se enfriaron 28,6 g de N-(4,6-dihidroxi-2-mercapto-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida en 280 ml de agua a 0°C. Con refrigeración, se añadieron 10,3 g de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Después, se añadió una solución de 6,4 ml de yodometano en 108 ml de N-metilpirrolidin-2-ona. Después de que se completara la reacción (6 h), la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y el precipitado se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 21,3 g del compuesto del título.

(d) 5-Metilsulfanil-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol

Se calentaron 21 g de N-(4,6-dihidroxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida en 100 ml de oxiclورو de fósforo a 70°C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en 500 ml de éter dietílico. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. Se obtuvieron 7,6 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,62 min; m/z = 274,10 [M+H]⁺

(e) 5-Metilsulfanil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvieron 7,1 g de 5-metilsulfanil-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol en 50 ml de dimetilformamida y se añadieron 14,4 g de carbonato potásico y después 3,2 g de 1-bromo-propano. La suspensión se agitó a 60°C durante 5 h y luego, después de un periodo de refrigeración, se vertió en 150 ml de agua. El precipitado se filtró con succión. La mezcla de regioisómeros obtenida se separó por cromatografía sobre gel de sílice (método SC1). Además de 2,3 g de 5-

metilsulfanil-6-propil-2-(3-metil-fenil)-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona (LC/MS (método LC1): T.r. = 2,16 min; m/z = 316,14 [M+H]⁺), se obtuvieron 3,4 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 2,54 min; m/z = 316,14 [M+H]⁺.

5 (f) 5-Metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvieron 3,9 g de 5-metilsulfanil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 100 ml de diclorometano, se añadieron 6,4 g de ácido 3-cloroperbenzoico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con diclorometano. Los
10 filtrados combinados se lavaron dos veces con 100 ml cada vez de una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se obtuvieron 4,1 g del compuesto del título.

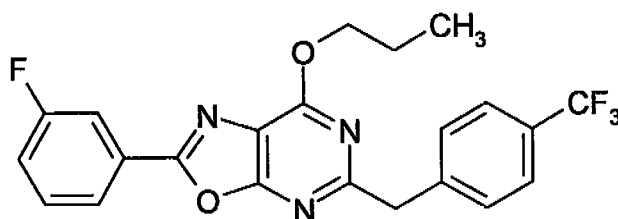
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,96 min; m/z = 348,07 [M+H]⁺

(g) 5-(3,4-Dicloro-bencil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina Se
15 disolvieron 100 mg de bromuro de 3,4-dicloro-bencilo en 5 ml de éter dietílico, se añadieron 11 mg de limaduras de magnesio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la solución se decantó de los sólidos y se añadió a una solución de 100 mg de 5-metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 3 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calentó a
20 30°C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (método SC1) y posteriormente por HPLC preparativa (método de HPLC2). Se obtuvieron 17 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC2): T.r. = 3,67 min; m/z = 428,26 [M+H]⁺

25 Ejemplo 12

2-(3-Fluoro)-7-propoxi-5-(4-trifluorometil-bencil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



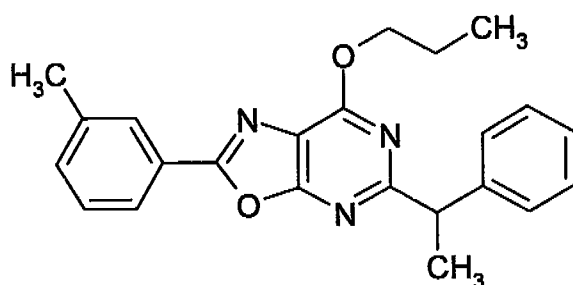
Se disolvieron 146,5 mg de 5-bromometil-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina y 114 mg de ácido 4-trifluorometil-bencenoborónico en 3 ml de
30 tolueno. Se añadieron 170 mg de fosfato tripotásico y 11,2 mg de triciclohexilfosfina y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 min. Después, se añadieron 4,5 mg de acetato de paladio (II) y la mezcla de reacción

se calentó a reflujo durante 8 h en una atmósfera de argón. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de un cartucho ChemElut y el cartucho se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método de HPLC2). Se obtuvieron 23 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 2,67 min; m/z = 432,20 $[M+H]^+$

Ejemplo 13

5-(1-Fenil-etil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



10 (a) 5-(1-Fenil-vinil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadieron 298 mg de bromuro de 1-fenil-vinilmagnesio a una solución de 500 mg de 5-metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina (ejemplo 5, etapa (f)) y 61 mg de cloruro de litio en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después, se añadieron 100 ml de acetato de etilo. La solución se extrajo con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en bruto.

(b) 5-(1-Fenil-etil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

La 5-(1-fenil-vinil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina obtenida en la etapa (a) se disolvió en 20 ml de metanol. Se añadió paladio al 10% sobre carbón y la mezcla se hidrogenó a una presión de hidrógeno de aproximadamente 1 bar. Después de 5 h, el catalizador se retiró por filtración y los disolventes se retiraron al vacío. La HPLC preparativa (método de HPLC2) del residuo produjo 125 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC6): T.r. = 4,94 min; m/z = 374,22 $[M+H]^+$

De forma análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 13, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula Iv indicados en la Tabla 2. Pueden denominarse 2-(R²)-5-[1-(R³)-etil]-7-(R¹-oxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina, teniendo en cuenta las adaptaciones necesarias en vista de las reglas de nomenclatura, por ejemplo 7-etoxi-2-(3-fluoro-fenil)-5-(1-fenil-etil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en el caso del compuesto del ejemplo 15.

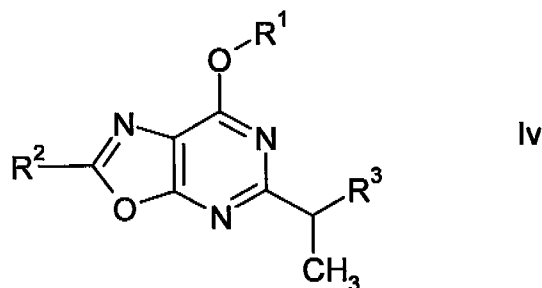
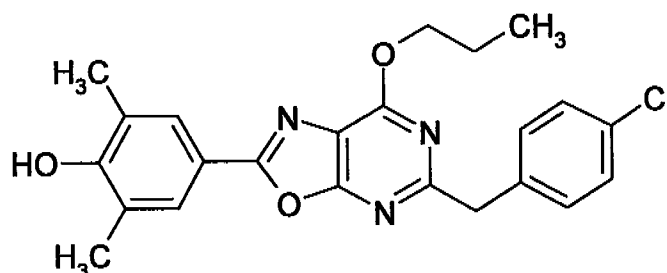


Tabla 2. Compuestos de ejemplo de la fórmula iv

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
14	n-propilo	3-fluoro-fenilo	fenilo	LC6	4,85	378,2
15	etilo	3-fluoro-fenilo	fenilo	LC9	5,38	364,2
16	ciclopropil- metilo	3-metilfenilo	fenilo	LC9	5,55	386,3

Ejemplo 17

- 5 4-[5-(4-Cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol

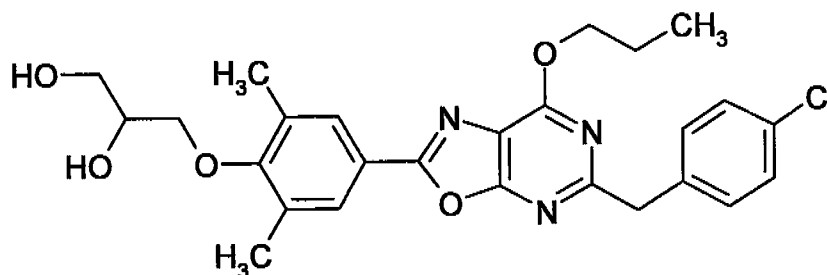


- Se añadieron 20 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a 435 mg de 5-(4-cloro-bencil)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina (ejemplo 168, preparada de forma análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 5). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que se completara la reacción, la solución se enfrió con hielo y se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico hasta que el valor del pH se ajustó a 7. La filtración del precipitado produjo el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (método de HPLC2)
- 10 para dar 263 mg del compuesto del título.
- 15

LC/MS (método LC6): T.r. = 4,73 min; m/z = 424,2 [M+H]⁺

Ejemplo 18

3-{4-[5-(4-Cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol



(a) 5-(4-Cloro-bencil)-2-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-fenil]-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Una suspensión de 0,736 mmol de trifenilfosfina unida a poliestireno (Argonaut) y
 5 128 mg de azodicarboxilato de dietilo en 10 ml tetrahidrofurano se agitó durante
 15 min a 0°C. Después, se añadieron 260 mg de 4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-
 oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol, 81 mg de (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-
 il)-metanol y 85 µl de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 ambiente durante 3 h. Después, se añadieron 81 mg más de (2,2-dimetil-
 10 [1,3]dioxolan-4-il)-metanol, 0,736 mmol de trifenilfosfina unida a poliestireno y 128
 mg de azodicarboxilato de dietilo y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. El
 polímero se retiró por filtración y se lavó minuciosamente con tetrahidrofurano. El
 disolvente se retiró al vacío y el compuesto del título se aisló por cromatografía
 sobre gel de sílice (método SC1) y después por HPLC preparativa (método de
 15 HPLC2).

(b) 3-{4-[5-(4-Cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol

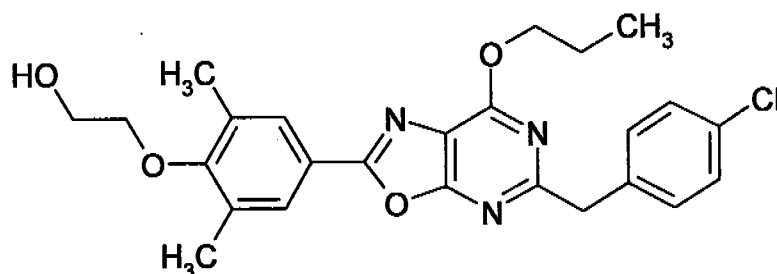
La 5-(4-cloro-bencil)-2-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-fenil]-7-
 propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina obtenida en la etapa (a) se disolvió en 6 ml de
 20 diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó
 durante 2 h a temperatura ambiente. Después, los disolventes se retiraron al
 vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método de HPLC1). Se
 obtuvieron 4,1 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC9): T.r. = 5,01 min; m/z = 498,25 [M+H]⁺

25 Ejemplo 19

2-[4-[5-(4-Cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-
 etanol

000357

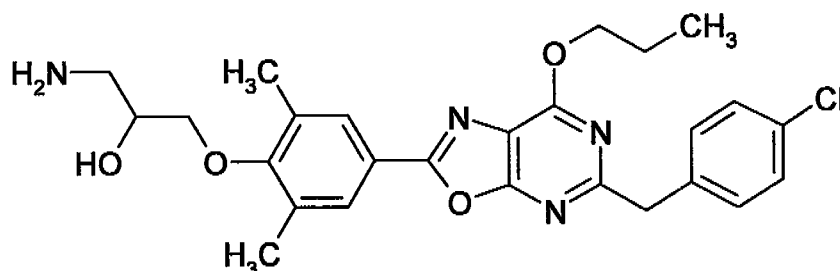


Se añadieron 130 mg de carbonato potásico y 32,4 mg de 2-bromo-etanol a una solución de 100 mg de 4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol en 3 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Después de la filtración, el disolvente se retiró al vacío. La HPLC preparativa (método de HPLC1) del residuo produjo 5,4 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC9): T.r. = 5,14 min; m/z = 468,37 $[M+H]^+$

Ejemplo 20

- 10 1-Amino-3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol



(a) 5-(4-Cloro-bencil)-2-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

- 15 Una mezcla de 218,5 μ l de epiclorohidrina y 370 mg de 4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol en 4,4 ml de isopropanol y 1,2 ml de una solución acuosa 3 N de hidróxido sódico se calentó a 50°C durante 8 h. Después, se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar 410 mg del compuesto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(b) 1-Amino-3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol

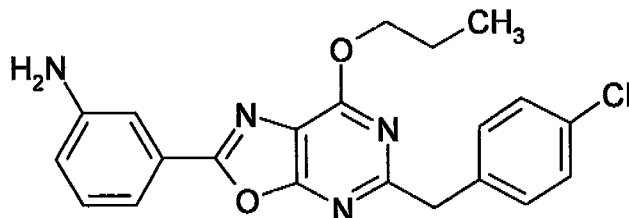
- 25 Se añadieron 5 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol a 100 mg de 5-(4-cloro-bencil)-2-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en bruto. La mezcla se calentó a 60°C durante 6 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de

sílice (método SC1) para dar 44 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC10): T.r. = 3,54 min; m/z = 497,11 [M+H]⁺

Ejemplo 21

3-[5-(4-Cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenilamina



5

(a) 5-Amino-2-(4-cloro-bencil)-pirimidina-4,6-diol

Se añadieron 18,75 ml de una solución de metóxido sódico (al 30% en metanol) a una suspensión de 8,43 g de hidrocloreto de 4-cloro-fenil-acetamidina en 25 ml de etanol. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con 25 ml de etanol. La solución resultante se añadió gota a gota a 13,76 g de hidrocloreto de éster dietílico del ácido aminomalónico y 18,75 ml de una solución de metóxido sódico (al 30% en metanol) en 50 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60°C. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 12,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro que se usó sin purificación adicional.

LC/MS (método LC4): T.r. = 0,66 min; m/z = 251,9 [M+H]⁺

(b) 5-(4-Cloro-bencil)-2-metilsulfanil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol

Se añadieron lentamente 3 ml de tiofosgeno a una suspensión de 9,65 g de 5-amino-2-(4-cloro-bencil)-pirimidina-4,6-diol y 5,3 g de carbonato potásico en 75 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona (NMP) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0-10°C. Después, se añadieron 300 ml de agua y la solución resultante se extrajo tres veces con 200 ml de diclorometano y tres veces con 200 ml de una mezcla de diclorometano e isopropanol (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron al vacío para producir aproximadamente 7 g de 5-(4-cloro-bencil)-2-mercapto-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol en forma de una solución en NMP. Se añadieron 45 ml de NMP y una solución de 2,38 g de hidróxido sódico en 64 ml de agua a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C mientras el color cambiaba a pardo. Después, se añadió gota a gota una solución de 1,5 ml de yodometano en 1,5 ml de NMP. Después de agitar a 0°C durante 90 min, la reacción se completó. La solución se extrajo dos veces con

25

30

80 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron al vacío para producir 2,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

LC/MS (método LC4): T.r. = 1,36 min; m/z = 307,9 $[M+H]^+$

5 (c) 5-(4-Cloro-bencil)-2-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Una suspensión de 8,7 mmol de trifenilfosfina unida a poliestireno (Argonaut) y 1,5 g de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en 55 ml de tetrahidrofurano se agitó durante 15 min a 0°C. Después, se añadieron 2,2 g de 5-(4-cloro-bencil)-2-metilsulfanil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol, 0,65 ml de propan-1-ol y 1 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El polímero se retiró por filtración y se lavó minuciosamente con tetrahidrofurano. El disolvente se retiró al vacío y el compuesto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (método SC1).

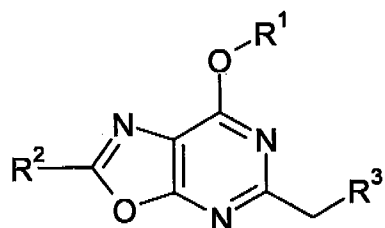
LC/MS (método LC4): T.r. = 2,06 min; m/z = 349,9 $[M+H]^+$

15 (d) 3-[5-(4-Cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenilamina

En una atmósfera de argón, se añadieron 13,1 mg de tris(dibencilidina)acetona)dipaladio y 13,3 mg de tri(furan-2-il)fosfina a una solución de 125 mg de 5-(4-cloro-bencil)-2-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina, 81,7 mg de tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y 58,7 mg de ácido 3-aminobenzenoborónico en 3,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h en un reactor de microondas (CEM Discovery). Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 3 ml de agua y 3 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de un cartucho ChemElut y el cartucho se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La HPLC preparativa (método de HPLC1) del residuo produjo 44 mg del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético de 3-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenilamina.

LC/MS (método LC1): T.r. = 2,71 min; m/z = 436,16 $[M+CH_3CN+H]^+$

De forma análoga a la preparación de los compuestos del ejemplo anterior, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula Iw indicados en la Tabla 3. Pueden denominarse 2-(R²)-5-(R³-metil)-7-(R¹-oxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina, teniendo en cuenta las adaptaciones necesarias en vista de las reglas de nomenclatura, por ejemplo 5-(4-cloro-bencil)-7-ciclopropilmetoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en el caso del compuesto del ejemplo 105. En parte, se obtuvieron en forma de su sal del ácido trifluoroacético.



Iw

Tabla 3. Compuestos de ejemplo de la fórmula Iw

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
22	n-propilo	2-cloro-5-fluoro- fenilo	4,4-difluoro- piperidin-1-ilo	LC1	1,47	441,13
23	n-propilo	2-cloro-5-fluoro- fenilo	[1,4]oxazepan-4- ilo	LC1	1,35	421,19
24	n-propilo	3,5-difluoro- fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,27	391,05
25	n-propilo	3,5-difluoro- fenilo	4,4-difluoro- piperidin-1-ilo	LC1	1,38	425,00
26	n-propilo	3,5-difluoro- fenilo	[1,4]oxazepan-4- ilo	LC1	1,31	405,05
27	n-propilo	3-cloro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,40	389,04
28	n-propilo	3-cloro-fenilo	4,4-difluoro- piperidin-1-ilo	LC1	1,48	423,00
29	n-propilo	3-cloro-fenilo	[1,4]oxazepan-4- ilo	LC1	1,36	403,04
30	n-propilo	3-fluoro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,40	373,06
31	3-fluoro- propilo	3-fluoro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC2	1,95	391,30
32	2-fluoro- etilo	3-fluoro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC2	2,23	377,21
33	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4,4-difluoro- piperidin-1-ilo	LC1	1,41	407,15

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
34	n-propilo	3-fluoro-fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,30	387,18
35	n-propilo	3-metoxifenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,31	385,04
36	n-propilo	3-metoxifenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,46	419,11
37	n-propilo	3-metoxifenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,32	399,15
38	n-propilo	3-metilfenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,36	369,08
39	n-propilo	5-fluoro-piridin-3-ilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,13	374,16
40	n-propilo	5-fluoro-piridin-3-ilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,20	408,16
41	n-propilo	fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,23	355,20
42	n-propilo	fenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,37	389,20
43	n-propilo	fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,22	369,09
44	n-propilo	3-fluoro-fenilo	[1,2,3]triazol-1-ilo	LC3	2,13	396,46 (1)
45	n-propilo	3-fluoro-fenilo	1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo	LC1	1,66	421,16
46	n-propilo	3-fluoro-fenilo	1-oxo-tiomorfolin-4-ilo	LC1	1,23	405,15
47	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2,6-dimetil-morfolin-4-ilo	LC1	1,68	401,08
48	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2-metil-imidazol-1-ilo	LC1	1,39	368,04

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
49	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]-hept-5-ilo	LC1	1,28	385,17
50	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3,3-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,46	407,32
51	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-hidroxicarbonil-azetidin-1-ilo	LC2	1,28	387,30
52	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-metoxicarbonil-azetidin-1-ilo	LC1	1,39	401,21
53	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo	LC1	1,73	400,14
54	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-hidroximetil-imidazol-1-ilo	LC3	1,48	384,44
55	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo	LC1	1,41	450,38
56	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-metoxicarbonil-imidazol-1-ilo	LC1	1,53	412,01
57	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-metil-imidazol-1-ilo	LC1	1,43	368,03
58	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-metil-pirazol-1-ilo	LC1	2,01	368,16
59	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-fenil-imidazol-1-ilo	LC1	1,62	430,39
60	n-propilo	3-fluoro-fenilo	5-metoxicarbonil-imidazol-1-ilo	LC1	1,53	412,01
61	n-propilo	3-fluoro-fenilo	imidazol-1-ilo	LC1	1,39	354,14
62	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3,5-dioxo-morfolin-4-ilo	LC1	1,92	401,06

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
63	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2,6-dioxo- piperidin-1-ilo	LC1	1,87	399,15
64	n-propilo	3-fluoro-fenilo	tiazolidin-3-ilo	LC1	1,73	375,02
65	n-propilo	3-fluoro-fenilo	tiomorfolin-4-ilo	LC1	1,40	389,16
66	n-propilo	3,4-difluoro- fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,33	391,05
67	n-propilo	3,4-difluoro- fenilo	[1,4]oxazepan-4- ilo	LC1	1,35	405,04
68	n-propilo	3,4-difluoro- fenilo	4,4-difluoro- piperidin-1-ilo	LC1	1,47	425,04
69	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-fluoro-piperidin- 1-ilo	LC2	1,49	389,09
70	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-fluoro-piperidin- 1-ilo	LC1	1,37	389,14
71	n-propilo	2-cloro-piridin-4- ilo	morfolin-4-ilo	LC2	1,32	390,21
72	n-propilo	3-trifluorometil- fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,45	423,13
73	n-propilo	3-trifluorometil- fenilo	4,4-difluoro- piperidin-1-ilo	LC1	1,57	457,10
74	n-propilo	3-cloro-6- metoxi-fenilo	[1,4]oxazepan-4- ilo	LC2	1,52	433,27
75	n-propilo	3-cloro-6- metoxi-fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,35	419,10
76	n-propilo	3-cloro-6- metoxi-fenilo	4,4-difluoro- piperidin-1-ilo	LC2	1,68	453,30
77	n-propilo	3,4-dicloro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,51	423,09

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
78	n-propilo	3,4-dicloro-fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,51	437,10
79	n-propilo	3,4-dicloro-fenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,61	457,08
80	n-propilo	2,5-dimetoxi-fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,25	429,18
81	n-propilo	2,5-dimetoxi-fenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,36	449,17
82	n-propilo	2,3,6-trifluoro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,28	409,08
83	n-propilo	2,3,6-trifluoro-fenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC2	1,57	443,11
84	n-propilo	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC3	1,49	425,28
85	n-propilo	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,38	439,15
86	n-propilo	2,3,6-trifluoro-fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,30	423,17
87	n-propilo	2-cloro-4,5-difluoro-fenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC2	1,50	459,13
88	n-propilo	3-fluoro-4-metoxi-fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,32	403,22
89	n-propilo	4-cloro-3-fluoro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC1	1,45	407,20
90	n-propilo	4-cloro-3-fluoro-fenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,57	441,19
91	n-propilo	4-cloro-3-fluoro-fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,46	421,19

000305

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
92	n-propilo	3-fluoro-4-metoxi-fenilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,30	417,20
93	n-propilo	3-fluoro-4-metoxi-fenilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,46	437,22
94	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-trifluorometil-piperidin-1-ilo	LC1	1,50	439,13
95	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2,2-difluoro-pirrolidin-1-ilo	LC1	1,51	393,09
96	n-propilo	furan-2-ilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,26	379,11
97	n-propilo	furan-2-ilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,11	359,15
98	n-propilo	5-bromo-furan-2-ilo	4,4-difluoro-piperidin-1-ilo	LC1	1,38	457,05
99	n-propilo	5-bromo-furan-2-ilo	[1,4]oxazepan-4-ilo	LC1	1,28	437,07
100	n-propilo	4-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,73	394,24
101	n-propilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,75	394,23
102	n-propilo	furan-2-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,31	370,19
103	n-propilo	tiofen-2-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,50	386,18
104	ciclopropil-metilo	3-fluoro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,46	410,06
105	ciclopropil-metilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,67	406,07
106	3-metil-butilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,96	422,13
107	ciclopentilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,74	420,15
108	n-butilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,71	408,18

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
109	propargilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,25	390,16
110	ciclopentilo	furan-2-ilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,27	396,11
111	n-butilo	furan-2-ilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,25	384,17
112	ciclopentilo	3-fluoro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,60	424,18
113	ciclopentilo	4-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,72	420,15
114	ciclopentilo	tiofen-2-ilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,48	412,09
115	n-butilo	tiofen-2-ilo	4-cloro-fenilo	LC2	3,47	400,14
116	alilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,70	392,11
117	etilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,68	380,09
118	2-fluoro- etilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,48	398,12
119	2-metil-alilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,80	406,11
120	3-fluoro- propilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,57	412,11
121	but-3-enilo	3-metilfenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,80	406,11
122	n-propilo	piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,17	381,08
123	propargilo	piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	1,94	377,05
124	2-metil-alilo	piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,19	393,06
125	3-fluoro- propilo	piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	1,97	399,06
126	3-fluoro- propilo	piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	1,97	399,06
127	alilo	piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,08	379,06
128	etilo	piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,02	367,11
129	n-propilo	3-metoxifenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,69	410,1
130	n-propilo	3-cloro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,80	414,02

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
131	n-propilo	2,5-difluoro- fenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,59	416,09
132	n-propilo	3,4-difluoro- fenilo	4-cloro-fenilo	LC1	2,62	416,06
133	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2-oxo-3-metil- benzoimidazol-1- ilo	LC2	2,64	434,13
134	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-oxo-3- metoxycarbonil- piperidin-1-ilo	LC5	1,44	443,13
135	n-propilo	3-amino-6- fluoro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC8	2,75	413,13
136	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-metilfenilo	LC5	2,61	378,13
137	n-propilo	3-dimetilamino- fenilo	4-cloro-fenilo	LC7	2,84	464,07
138	n-propilo	3,5-bis(trifluoro- metil)-fenilo	4-cloro-fenilo	LC7	2,91	516,07
139	ciclopropil- metilo	6-morfolin-4-il- piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC5	2,28	478,17
140	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2-metoximetil- pirrolidin-1-ilo	LC5	1,44	401,32
141	alilo	3-fluoro-fenilo	3,4-dicloro-fenilo	LC5	2,68	430,05
142	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2,6-dioxo-4,4- dimetil-piperidin- 1-ilo	LC2	2,65	427,14
143	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2-bencil- pirrolidin-1-ilo	LC5	1,64	447,15
144	n-propilo	3-metilfenilo	ciclohexilo	LC6	5,37	366,12

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
145	n-propilo	3-fluoro-fenilo	4-metoxi- piperidin-1-ilo	LC5	1,35	401,14
146	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-bencil-2,4- dioxo- imidazolidin-1-ilo	LC2	2,67	476,16
147	n-propilo	3-fluoro-fenilo	2-tiazol-2-il- piperidin-1-ilo	LC5	1,50	454,11
148	n-propilo	6-morfolin-4-il- piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC5	2,24	466,23
149	n-propilo	3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC7	2,89	408,13
150	n-propilo	3-fluoro-4-piridilo	4-cloro-fenilo	LC7	2,59	440,14 (1)
151	n-propilo	6-metoxi-3- piridilo	4-cloro-fenilo	LC8	3,32	411,13
152	n-propilo	3-fluoro-4- hidroxi-fenilo	4-cloro-fenilo	LC8	3,04	414,10
153	n-propilo	5-metil-3-piridilo	4-cloro-fenilo	LC8	2,83	395,11
154	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-metil- [1,2,4]triazol-1-ilo	LC2	1,97	369,2
155	n-propilo	3-fluoro-fenilo	5-metil- [1,2,4]triazol-1-ilo	LC2	1,99	369,26
156	ciclopropil- metilo	3-metilfenilo	ciclohexilo	LC6	5,29	378,16
157	n-propilo	3-fluoro-fenilo	ciclohexilo	LC6	4,77	370,12
158	ciclopropil- metilo	3-fluoro-fenilo	ciclohexilo	LC6	4,75	382,13
159	n-propilo	3-metilfenilo	tetrahidro-piran- 4-ilo	LC10	4,12	368,25

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
160	n-propilo	3-fluoro-fenilo	tetrahidro-piran-4-ilo	LC6	4,22	372,12
161	ciclopropil-metilo	3-fluoro-fenilo	tetrahidro-piran-4-ilo	LC6	4,22	384,10
162	n-propilo	3-metilfenilo	ciclobutilo	LC6	5,10	338,10
163	etilo	3-metilfenilo	ciclobutilo	LC9	5,64	324,23
164	etilo	2-cloro-5-fluoro-fenilo	ciclobutilo	LC10	5,32	362,27
165	ciclopropil-metilo	3-metilfenilo	ciclobutilo	LC9	5,74	350,24
166	n-propilo	3-metilfenilo	3,5-dimetoxi-fenilo	LC6	4,65	420,28
167	n-propilo	2-fluoro-5-metil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	4,87	412,2
168	n-propilo	4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	5,12	438,2
169	n-propilo	4-cloro-3-metil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	5,28	428,2
170	n-propilo	2,3-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	5,69	408,2
171	n-propilo	2-fluoro-3-metil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC10	5,39	412,2
172	n-propilo	4-fluoro-3-metil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC10	5,49	412,2
173	n-propilo	2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-ilo	4-cloro-fenilo	LC6	3,27	480,3
174	n-propilo	5-pirimidinilo	4-cloro-fenilo	LC6	4,12	382,2

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
175	n-propilo	5-acetil-tiofen-2-ilo	4-cloro-fenilo	LC6	4,57	428,1
176	n-propilo	4-metoxi-3-metil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	5,04	424,22
177	n-propilo	5-cloro-2-metoxi-piridin-4-ilo	4-cloro-fenilo	LC9	5,57	445,1
178	n-propilo	4-dimetilamino-3-metil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC10	3,87	437,07
179	n-propilo	3-fluoro-fenilo	(S)-3-hidroxi-piperidin-1-ilo	LC10	2,70	387,09
180	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-carboxi-1,1-dioxoisotiazolidin-2-ilo	LC6	3,55	451,1
181	n-propilo	3-fluoro-fenilo	(R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo	LC10	2,69	373,07
182	n-propilo	3-fluoro-fenilo	piperidin-1-ilo	LC9	3,50	371,37
183	n-propilo	3-fluoro-fenilo	pirrolidin-1-ilo	LC10	2,88	357,18
184	n-propilo	3-fluoro-fenilo	(S)-3-metil-morfolin-4-ilo	LC10	2,89	387,1
185	n-propilo	3-fluoro-fenilo	(S)-3-hidroximetil-morfolin-4-ilo	LC10	2,78	403,1
186	isopropilo	3-metilfenilo	morfolin-4-ilo	LC10	2,79	369,22
187	oxetan-3-ilo	3-metilfenilo	morfolin-4-ilo	LC10	2,58	383,17
188	n-propilo	4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo	fenilo	LC9	5,60	404,22
189	isobutilo	3-metoxifenilo	fenilo	LC9	5,28	390,31

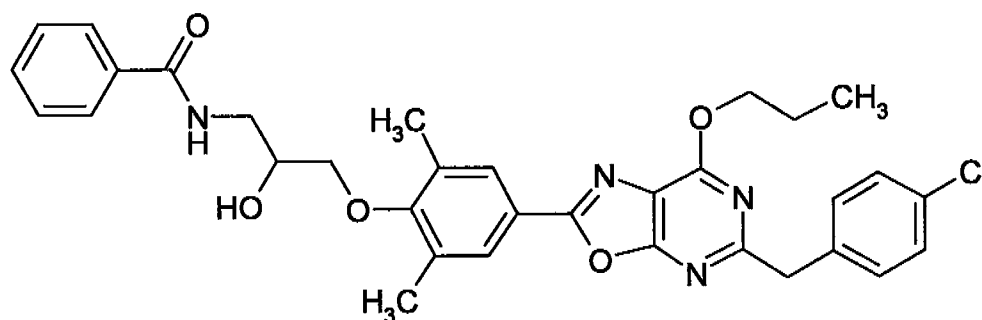
Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
190	etilo	4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	5,41	424,23
191	etilo	4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC10	4,14	410,09
192	n-propilo	4-(3-dimetilamino-2-hidroxi propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC10	3,63	525,12
193	n-propilo	4-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC10	3,65	567,11
194	isopropilo	4-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC10	3,51	567,12

(1) [M+CH₃CN+H]⁺

Ejemplo 195

N-(3-{4-[5-(4-Cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-benzamida

5



Una mezcla de 37 mg de ácido benzoico, 110 mg de tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metileno]-dimetil-amonio (TBTU), 100 mg de 1-amino-3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (ejemplo 20) y 104 mg de etildiisopropilamina en 2 ml de

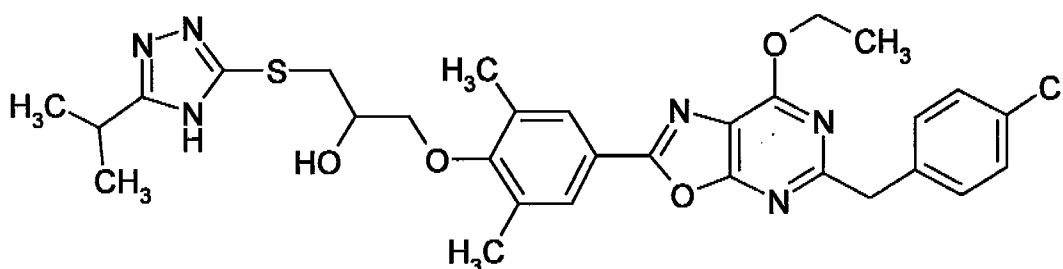
10

dimetilformamida se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente, el producto se aisló por HPLC preparativa (método de HPLC2) para producir 11 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC6): T.r. = 4,59 min; m/z = 601,09 $[M+H]^+$

5 Ejemplo 196

1-{4-[5-(4-Cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-3-(5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propan-2-ol



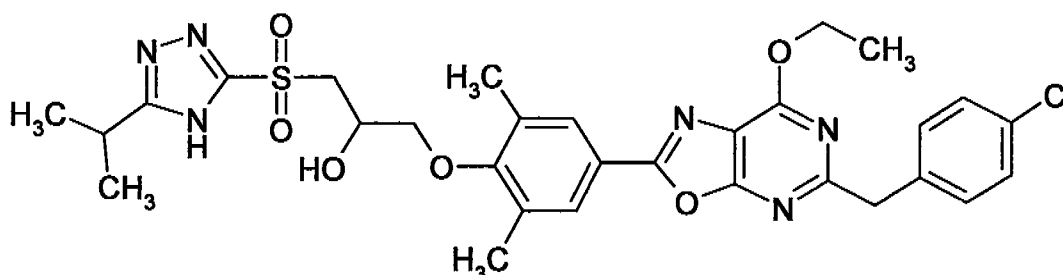
- 10 Una solución de 300 mg de 5-(4-cloro-bencil)-2-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina (preparada de forma análoga a la descrita en ejemplo 20, etapa (a)) y 92 mg de 5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol en 3 ml de dimetilformamida se calentó durante 2 h a 130°C en un reactor de microondas. Después de la retirada del disolvente, el producto se aisló por HPLC preparativa (método de HPLC1) para producir 89 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC19): T.r. = 2,02 min; m/z = 609,18 $[M+H]^+$

Ejemplo 197

1-{4-[5-(4-Cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-3-(5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propan-2-ol

20



Una solución de 250 mg de 4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-3-(5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propan-2-ol

(ejemplo 196) en 20 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se añadieron en

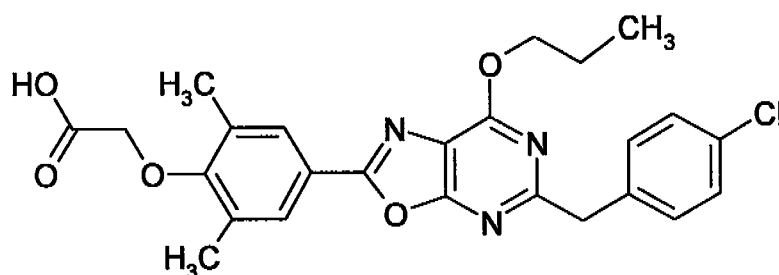
- 25 porciones 177 mg de ácido 3-cloroperbenzoico durante un periodo de 15 min. Después de agitar durante 30 min más, se añadieron 100 ml de acetato de etilo.

La fase orgánica se separó, se extrajo dos veces con una solución 1 N de hidróxido sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto (300 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 125 mg del compuesto del título.

- 5 LC/MS (método LC21): T.r. = 1,36 min; m/z = 641,29 $[M+H]^+$

Ejemplo 198

Ácido {4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético



- 10 (a) Éster terc-butílico del ácido {4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético

Una mezcla de 1,5 g de 4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol (ejemplo 17), 690 mg de bromoacetato de terc-butilo y 1,96 g de carbonato potásico en 50 ml de dimetilformamida se calentó a 60°C durante 1

- 15 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

(b) Ácido {4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético

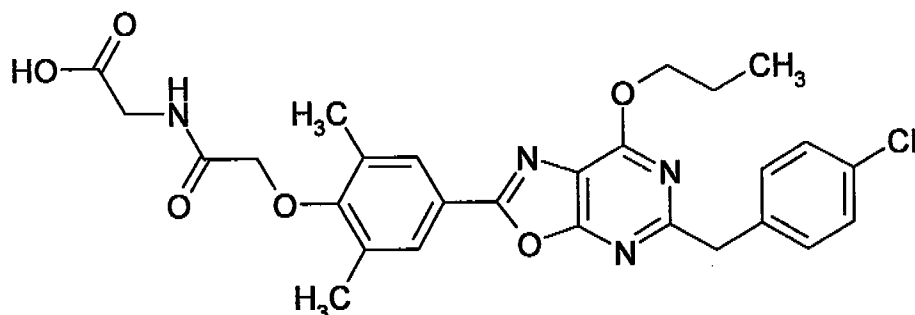
- 20 El éster terc-butílico del ácido {4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético en bruto obtenido en la etapa (a) se disolvió en ácido trifluoroacético y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, el precipitado se aisló por filtración para producir 1,3 g del compuesto del título en bruto. Se purificaron 500 mg del mismo por
- 25 HPLC preparativa (método de HPLC1) para producir 260 mg del compuesto del título puro.

LC/MS (Método LC15): T.r. = 2,92 min; m/z = 482,17 $[M+H]^+$

Ejemplo 199

Ácido (2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilamino)-acético

- 30



(a) Cloruro de {{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilo

Se agitaron 2 g de ácido {4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético (ejemplo 198), 1,6 ml de cloruro de tionilo y 60 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió tolueno y los disolventes se retiraron por destilación al vacío para producir 2,05 g del cloruro de ácido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(b) Éster terc-butílico del ácido (2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilamino)-acético

Se disolvieron 200 mg de cloruro de {{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilo en 2 ml de diclorometano y la solución se añadió lentamente a una solución de 67 mg de hidroccloruro de éster terc-butílico de glicina y 121 mg de trietilamina en 3 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró por destilación al vacío y el producto se aisló por HPLC preparativa (método de HPLC2) para producir 53 mg del compuesto del título.

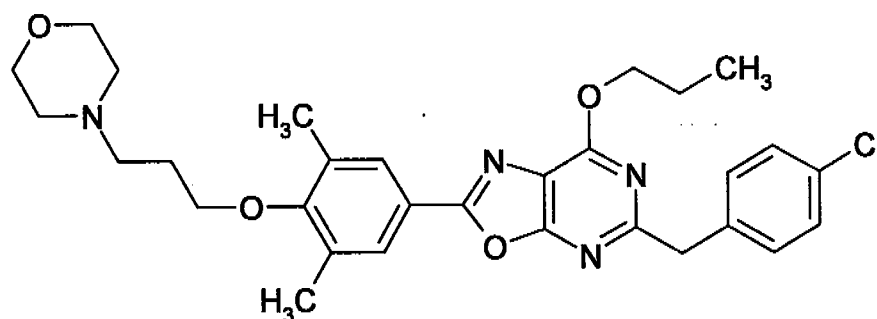
(c) Ácido (2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilamino)-acético

Se disolvieron 50 mg de éster terc-butílico del ácido (2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilamino)-acético en 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, el disolvente se retiró al vacío para producir 37 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC6): T.r. = 4,15 min; m/z = 539,02 [M+H]⁺

Ejemplo 200

5-(4-Cloro-bencil)-2-[3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina



(a) 2-[4-(3-Bromo-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

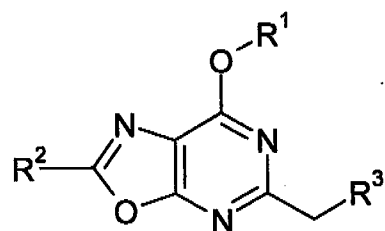
Una mezcla de 300 mg de 4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol (ejemplo 17), 286 mg de 1,3-dibromopropano y 98 mg de carbonato potásico en 10 ml de dimetilformamida se calentó a 60°C durante 3 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (método SC1) para producir 230 mg del compuesto del título.

10 (b) 5-(4-Cloro-bencil)-2-[3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Una mezcla de 230 mg de 2-[4-(3-bromo-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina, 74 mg de morfolina y 233 mg de carbonato potásico en 5 ml de dimetilformamida se calentó a 60°C durante 3 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 137 mg del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético de 5-(4-cloro-bencil)-2-[3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

20 LC/MS (método LC9): T.r. = 4,41 min; m/z = 551,06 [M+H]⁺

De forma análoga a la preparación de los compuestos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula Iw indicados en la Tabla 4. Pueden denominarse 2-(R²)-5-(R³-metil)-7-(R¹-oxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina, teniendo en cuenta las adaptaciones necesarias en vista de las reglas de nomenclatura, por ejemplo ácido (2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetilamino)-acético en el caso del compuesto del ejemplo 240. En parte, se obtuvieron en forma de su sal del ácido trifluoroacético.



Iw

Tabla 4. Compuestos de ejemplo de la fórmula Iw

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
201	n-propilo	6-cloro-piridin-3-ilo	4-cloro-fenilo	LC11	3,35	415,11
202	n-propilo	3-fluoro-fenilo	(S)-3-fluoro- pirrolidin-1- ilo	LC12	1,52	375,26
203	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-ciano- [1,2,4]triazol- 1-ilo	LC12	2,5	380,24
204	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3- [1,2,4]triazol- 1-ilo	LC12	2,05	355,23
205	isopropilo	3-fluoro-fenilo	morfolin-4-ilo	LC13	1,33	373,12
206	n-propilo	4-[2-hidroxi-3-(1- isobutil-piperidin-4- ilamino)-propoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,31	636,2
207	n-propilo	4-(3-amino-2-hidroxi- propoxi)-3-cloro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,46	503,09
208	etilo	4-(3-acetilamino-2- hidroxi-propoxi)-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,63	525,16
209	n-propilo	4-(3-bencilamino-2- hidroxi-propoxi)-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,63	587,16
210	n-propilo	4-(3-bencilamino-2- hidroxi-propoxi)-3- cloro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,64	593,12

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
211	n-propilo	3-cloro-4-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,66	585,14
212	n-propilo	4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,68	555,14
213	n-propilo	3-(2-hidroxi-etoxi)-fenilo	fenilo	LC14	2,73	406,12
214	n-propilo	4-(3-acetilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,75	539,16
215	n-propilo	3-hidroxi-fenilo	fenilo	LC14	2,75	362,1
216	etilo	4-(3-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,78	553,17
217	etilo	4-[2-hidroxi-3-(3-metil-butirilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,84	567,18
218	n-propilo	3-cloro-4-metoxi-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,89	444,08
219	n-propilo	4-carboximatoxi-3-cloro-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,92	488,06
220	n-propilo	4-[2-hidroxi-3-(3-metil-butirilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,96	581,2
221	etilo	4-[3-(2-dimetilamino-2-piridin-3-il-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC14	2,19	631,24

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
222	etilo	4-[2-hidroxi-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propoxi]-3,5-dimetil-bencilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,38	553,27
223	n-propilo	3,5-dimetil-4-[3-(2-sulfamoil-etilamino)-propoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,53	588,32
224	n-propilo	4-[3-(2-carboxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,54	553,31
225	n-propilo	4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,54	525,33
226	etilo	4-[(S)-1-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,59	555,26
227	n-propilo	3,5-dimetil-4-{3-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-propoxi}-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,6	563,31
228	etilo	4-[2-(3-carboxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,65	551,26
229	n-propilo	4-[3-((S)-1-metoxicarbonil-3-metilsulfanil-propilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,69	627,28
230	n-propilo	4-[3-(2-terc-butoxicarbonil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,74	609,32

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
231	n-propilo	4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,75	551,28
232	n-propilo	4-[2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,75	551,28
233	n-propilo	4-etoxicarbonilmetoxi-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,31	510,16
234	etilo	3,5-dimetil-4-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,41	580,25
235	n-propilo	4-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,41	547,13
236	etilo	4-(2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,42	553,31
237	n-propilo	4-[3-(2-carboxi-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,47	569,13
238	etilo	4-(3-dietilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,49	539,28
239	etilo	4-[2-(3-carboxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,65	565,28

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
240	etilo	4-[(carboximetil- carbamoil)-metoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,67	525,22
241	n-propilo	4-[(2-carboxi- etilcarbamoil)-metoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,76	553,07
242	n-propilo	4-[2-(3-carboxi- azetidin-1-il)-2-oxo- etoxi]-3,5-dimetil- fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,76	565,09
243	n-propilo	4-[2-(3-carboxi- pirrolidin-1-il)-2-oxo- etoxi]-3,5-dimetil- fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,76	579,11
244	n-propilo	4-[(2-hidroxi- etilcarbamoil)-metoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,77	525,19
245	n-propilo	4-[2-((S)-2-carboxi- pirrolidin-1-il)-2-oxo- etoxi]-3,5-dimetil- fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,82	579,32
246	etilo	4-[2-(3-metoxi- carbonil-azetidin-1-il)- 2-oxo-etoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,84	565,25
247	n-propilo	4-carboxima- toxicarbonilmetoxi- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,91	540,07
248	n-propilo	4- metoxicarbonilmetoxi- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,2	496,11
249	etilo	4-[(2-dimetilamino- etilcarbamoil)-metoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,4	538,3

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
250	etilo	4-[(terc-butoxicarbonilmetil-carbamoil)-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,06	581,26
251	n-propilo	4-(3-carboxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,07	510,12
252	n-propilo	4-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,07	561,16
253	etilo	4-carboximatoxi-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	2,8	468,22
254	n-propilo	4-[(ciclopropil-metil-carbamoil)-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,09	535,19
255	etilo	4-[(2-terc-butoxi-carbonil-etil-carbamoil)-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,12	595,35
256	n-propilo	4-[(terc-butoxicarbonilmetil-carbamoil)-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC15	3,21	595,09
257	etilo	4-(3-bencilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC16	2,61	573,14
258	etilo	4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC16	2,62	541,14
259	etilo	4-(3-diisopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC16	2,65	567,19

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
260	etilo	4-[2-hidroxi-3-[(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC16	2,72	567,18
261	etilo	4-[2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-ciclohexilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC16	2,7	633,19
262	etilo	4-[2-hidroxi-3-(1-isobutil-piperidin-4-ilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC16	2,21	622,23
263	etilo	4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC17	2,82	483,12
264	etilo	4-(3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC17	2,91	511,15
265	etilo	4-[2-hidroxi-3-(4-metil-ciclohexilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC17	3,24	579,16
266	etilo	3-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	3,22	552,37
267	etilo	3-[(carboximetil-carbamoil)-metoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	3,74	497,2
268	etilo	3-[(S)-1-carboxi-etilcarbamoil)-metoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	3,82	511,22

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
269	etilo	3-[2-((R)-2-carboxi- pirrolidin-1-il)-2-oxo- etoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	3,84	537,3
270	etilo	3-[2-((S)-2-carboxi- pirrolidin-1-il)-2-oxo- etoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	3,89	537,22
271	etilo	3-[(1-carboxi-1-metil- etilcarbamoil)-metoxi]- fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	3,99	525,27
272	etilo	4-[2-hidroxi-3-(5- metil-4H-[1,2,4]triazol- 3-sulfonil)-propoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	4,02	613,32
273	etilo	3-fluoro-4-hidroxi- fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	4,12	400,14
274	etilo	4-[3-(5-ciclopropil-4H- [1,2,4]triazol-3- sulfonil)-propoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	4,44	623,29
275	etilo	4-[3-(5-isopropil-4H- [1,2,4]triazol-3- sulfonil)-propoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	4,47	625,31
276	etilo	4-[3-(5-ciclopropil-4H- [1,2,4]triazol-3- sulfonil)-propoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	4,54	591,25
277	etilo	3-fluoro-4-metoxi- fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	4,55	414,18
278	etilo	4-[3-(5-terc-butil-4H- [1,2,4]triazol-3- sulfonil)-propoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC18	4,55	639,36

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
279	etilo	3-fluoro-4-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC19	1,66	570,01
280	etilo	4-[2-hidroxi-3-(3-metanosulfonilamino-propilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC19	1,72	618,18
281	etilo	4-[3-(5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC19	2,01	607,2
282	etilo	4-[3-(5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC19	2,08	623,21
283	etilo	4-[3-(5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfonil)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC19	2,09	655,22
284	etilo	3-metoxifenilo	4-cloro-fenilo	LC19	2,19	396,11
285	etilo	4-{3-[2-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamino]-propoxi}-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,6	578,18
286	etilo	4-[2-hidroxi-3-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,75	583,16

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
287	etilo	3,5-dimetil-4-[(2-sulfamoil- etilcarbamoil)-metoxi]- fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,78	574,22
288	etilo	4-[(3-carboxi- propilcarbamoil)- metoxi]-3,5-dimetil- fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,8	553,25
289	n-propilo	4-[3-((S)-1-carboxi-2- fenil-etilamino)- propoxi]-3,5-dimetil- fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,85	629,35
290	etilo	4-[(2-metanosul- fonilamino-etil- carbamoil)-metoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,85	588,18
291	etilo	4-[2-hidroxi-3-(4H- [1,2,4]triazol-3- sulfonil)-propoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,85	599,21
292	etilo	4-[3-(4H-[1,2,4]triazol- 3-sulfinil)-propoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,85	567,18
293	etilo	4-[2-hidroxi-3-(4H- [1',2,4]triazol-3- sulfanil)-propoxi]-3,5- dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,86	567,26
294	etilo	4-[(cianometil- carbamoil)-metoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,94	506,16
295	etilo	4-[3-(4H-[1,2,4]triazol- 3-sulfonil)-propoxi]- 3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	1,96	583,18

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
296	etilo	4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC20	2,02	551,13
297	etilo	3-[(S)-1-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-metoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC21	1,26	527,2
298	etilo	3-[(2-carboxi-etilcarbamoil)-metoxi]-fenilo	4-cloro-fenilo	LC21	1,29	511,24
299	etilo	4-[(3-metanosulfonilamino-propilcarbamoil)-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC21	1,35	602,26
300	etilo	4-[3-(5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfonil)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC21	1,35	639,2
301	etilo	4-(3-hidroximetil-oxetan-3-ilmetoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC21	1,39	510,26
302	etilo	3-hidroxi-fenilo	4-cloro-fenilo	LC22	2,56	382,23
303	n-propilo	3-fluoro-fenilo	(R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilo	LC5	1,44	375,21
304	n-propilo	3-fluoro-fenilo	3-trifluorometil-piperidin-1-ilo	LC5	1,79	439,2
305	n-propilo	4-{3-[(furan-2-carbonil)-amino]-2-hidroxi-propoxi}-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	4,35	591,08

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
306	n-propilo	3,5-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	4,39	551,09
307	n-propilo	4-[2-((S)-2-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	4,92	635,26
308	n-propilo	4-{2-hidroxi-3-[(1-hidroxi-ciclopropanecarbonil)-amino]-propoxi}-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC6	4,1	581,09
309	etilo	3-metilfenilo	ciclohexilo	LC6	5,22	352,14
310	etilo	3-carboximetoxi-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	4,9	440,14
311	etilo	4-[2-((S)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	4,94	565,16
312	etilo	4-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	4,54	565,48
313	n-propilo	4-[2-hidroxi-3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	3,74	594,51
314	etilo	4-[(2-carboxi-etilcarbamoil)-metoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	4,86	537,05 (1)
315	n-propilo	4-ciclopropilmetoxi-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	6,1	478,2
316	n-propilo	3,5-dimetil-4-(2-oxo-butoxi)-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	5,4	494,06
317	n-propilo	3-metoxifenilo	fenilo	LC9	5,16	376,11

Ejemplo	R1	R2	R3	LC/ MS	Rt [min]	m/z [M+H] ⁺
318	etilo	4-[2-((1S,5R)-1-carboxi-2-azabicyclo[3,1.0]hex-2-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC9	4,94	577,18
319	etilo	4-[2-((1R,2S,5S)-2-carboxi-3-azabicyclo[3,1.0]hex-3-il)-2-oxo-etoxi]-3,5-dimetil-fenilo	4-cloro-fenilo	LC21	1,36	577,2

(1) [M-H]⁻

Determinación de la actividad farmacológica

A) Ensayo de GTP- γ -S usando receptores Edg-1 humanos

- 5 Para determinar la activación del receptor Edg-1 por los compuestos de la invención, se usó un ensayo de GTP- γ -S (guanosina 5'-[γ -tio]trifosfato) para la unión al receptor acoplado a proteína G basado en el principio de ensayo de proximidad de centelleo, empleando una preparación de membrana celular de una línea celular CHO Flp-In que sobreexpresa constitutivamente el receptor Edg-1 humano.

- 10 (a) Generación de la línea celular

- 15 El sistema de expresión Flp-InTM (Invitrogen, n° de cat. K6010-01) permite la generación de líneas de células de mamífero estables en las que el gen de interés se ha integrado a través de recombinación homóloga en una localización genómica específica denominada sitio de Diana de Recombinación Flp (FRT) por medio de una Flp recombinasa codificada por el plásmido de expresión pOG44. La integración de la construcción de expresión pcDNA5/FRT en el genoma de la línea celular hospedadora Flp-In produce la transcripción del gen de interés. Las células transfectadas de manera estable se vuelven resistentes a higromicina.

- 20 Un día antes de la transfección, se sembraron 200 000 células Flp-In-CHO en medio F12 de Ham (Invitrogen, n° cat. 31765) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FCS; Perbio Science, n° de cat. SH30068,03) en una placa de 6 pocillos y se incubaron a 37°C / 5% de CO₂ durante una noche. Usando el reactivo de transfección FuGENE[®] 6 (Roche, n° cat. 11988387001), las células se cotransfectaron con el plásmido de expresión de Flp recombinasa pOG44 y un

plásmido modificado que contenía además el gen *edg-1* (nº de acceso NM_001400) denominado pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 con una relación 9:1. Para obtener el plásmido pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST modificado, el plásmido de Invitrogen pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen, nº cat. V6520-20) se adaptó al sistema de clonación Gateway® (Invitrogen) por inserción de un casete Gateway que contenía sitios de recombinación attR que flanqueaban un gen *ccdB* y un gen de resistencia a cloranfenicol (sistema de conversión Gateway, Invitrogen, nº cat. 11828-029). Además se añadió un epítipo marcador FLAG antes del sitio recombinante 5' att para permitir la expresión recombinante de proteínas marcadas con FLAG en el extremo N.

Para la transfección de un pocillo, se mezclaron 1,08 µg de pOG44 y 0,12 µg de pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 en 100 µl de medio F-12 de Ham sin suero consistente en 6 µl de reactivo de transfección FuGENE® 6. Después de 20 min de incubación, el complejo de reactivo de transfección/ADN se distribuyó gota a gota en las células. Las células se incubaron durante 24 h a 37°C. Después, se transfirieron las células de 3 pocillos a un matraz T75 (Greiner Cellstar®, nº cat. 658175) que contenía medio F-12 de Ham F-12 suplementado con 10% de FCS pero sin antibiótico y se incubaron otras 24 h. 48 h después de la transfección, el medio se reemplazó por medio de selección (F-12 de Ham F-12 suplementado con FCS al 10% y 300 µg/ml de higromicina B (Invitrogen, nº cat. 10687-010)). El medio se cambió cada 2 a 3 días hasta que se desarrolló una población de células resistentes. Las células se dividieron varias veces y se sembraron en un nuevo matraz de manera que las células no alcanzaron más de 25% de confluencia. Después de 2 semanas de selección, las células se transfirieron en matraces T175 (Greiner Cellstar®, nº de cat. 660175) y se cultivaron para la producción de lotes. Las células se recogieron de los matraces de cultivo por medio de un tratamiento corto (de 2 a 5 min) con Accutase (PAA, nº de cat. L11-007), se resuspendieron en medio de selección (véase anteriormente) y se centrifugaron a 200 x g durante 5 min. Las células se resuspendieron en una mezcla de 90% de FCS y 10% de dimetilsulfóxido y se almacenaron en estado congelado en nitrógeno líquido.

(b) Preparación de membrana

Se obtuvo una preparación de membrana por métodos convencionales a partir de la línea celular CHO Flp-In mencionada anteriormente que sobreexpresaba de manera constitutiva el receptor Edg-1 humano. En resumen, las células crioconservadas se pusieron en cultivo y se desarrollaron hasta la

confluencia en matraces de cultivo de células T175 (Becton Dickinson, nº cat. 35 5001). El cultivo de células se detuvo por lavado con solución salina tamponada con fosfato sin calcio (PBS; Gibco, nº cat. 14190), y las células se recogieron con un rubber-policeman en PBS sin calcio y enfriado a 4°C suplementado con un
5 cóctel inhibidor de proteasa (inhibidor de proteasa completo; Roche, nº cat. 1697498; 1 comprimido por 50 ml) y posteriormente se centrifugó a 4°C durante 15 min a 1100 x g (Heraeus Minifuge T). Para la lisis de las células, el sedimento se resuspendió en un tampón hipotónico enfriado a 4°C consistente en HEPES 5 mM (Sigma-Aldrich, nº cat. H-0981), EDTA 1 mM (sal disódica; Merck, nº cat.
10 8418) suplementado con cóctel inhibidor de proteasa (como se ha indicado anteriormente) en el que las células se almacenaron durante otros 15 min en hielo. Después de la lisis, las células se centrifugaron a 4°C durante 10 min a 400 x g (Heraeus Minifuge T). El sedimento se disgregó en un homogeneizador Dounce, se diluyó con el sobrenadante de la centrifugación previa y
15 posteriormente se centrifugó a 4°C durante 10 min a 500 x g (Heraeus Minifuge T) para separar los núcleos y las células aún intactas de las membranas presentes principalmente en el sobrenadante. El sobrenadante después se diluyó en tampón hipotónico y se centrifugó (Beckmann, Avanti J251) a aproximadamente 18600 x g durante 2 h a 4°C. Después de la centrifugación, el sedimento de membrana se
20 resuspendió en un tampón de almacenamiento consistente en HEPES 20 mM; NaCl 150 mM (Merck, nº cat. 6400), EDTA 1 mM (como se ha indicado anteriormente) suplementado con cóctel inhibidor de proteasa (como se ha indicado anteriormente). Se recogieron alícuotas de la preparación de membrana y se almacenaron a -80°C. La concentración de proteína de la preparación de
25 membrana se determinó en una muestra por medio de un ensayo de proteínas comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, nº cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

(c) Ensayo de GTP- γ -S

La preparación de membrana con Edg-1 obtenida en (a) se empleó en un kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) disponible en el mercado para la
30 unión a receptores acoplados a proteínas G de Amersham Biosciences/GE Healthcare (código RPNQ0210), en el que la unión inducida por ligando de GTP- γ -S radiomarcado con ^{35}S a la membrana que contiene el receptor, que está unida a perlas de centelleo, estimula la emisión de luz y permite cuantificar la actividad in vitro del compuesto agonista de Edg-1. El ensayo se realizó a escala de una
35 placa de 96 pocillos sustancialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Antes de empezar los experimentos, se suspendieron perlas de

- centelleo en un tampón de reconstitución consistente en Tris-HCl (pH 7,4) suplementado con 0,1% (p/v) de azida sódica y posteriormente se diluyeron en hielo con tampón de ensayo (que consiste en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM (como anteriormente), ditiotreitól (DTT) 1 mM, ajustado a pH 7,4)
- 5 hasta una concentración final de perlas de 30 mg/ml.

- Los pocillos se cargaron con 10 μ l del tampón de ensayo especificado, 10 μ l de una solución de guanosina difosfato (GDP) 100 μ M, y 10 μ l de una solución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo/dimetilsulfóxido dando como resultado una concentración final del compuesto de ensayo de 10 μ M. Para los
- 10 controles altos, se añadieron 10 μ l de una solución de esfingosina-1-fosfato (S1P; Sigma, n° cat. S-9666), dando como resultado una concentración final de S1P de 10 μ M, y para los controles bajos se añadieron 10 μ l de tampón de ensayo en pocillos respectivos en lugar de la solución del compuesto de ensayo. Todos los pocillos contenían cantidades equivalentes de dimetilsulfóxido. Después se
- 15 obtuvieron 10 μ l de una solución de [^{35} S]GTP- γ -S (4 nM) y se añadió a cada pocillo la preparación de membrana de Edg-1 obtenida en (a) (15 μ g de proteínas de membrana en 100 μ l de tampón de ensayo). Después de la incubación de las placas a temperatura ambiente durante 5 min, se añadieron 50 μ l de la suspensión especificada de perlas de centelleo (30 mg/ml). Después de un
- 20 periodo de incubación adicional de 45 min a temperatura ambiente, las placas se centrifugaron durante 10 min a 500 x g. La cuantificación de la unión de [^{35} S]GTP- γ -S y por lo tanto la activación del receptor se midió por medio de un contador beta (MicroBeta, Wallac) durante 1 min. Los valores se corrigieron con respecto al efecto de fondo restando el control bajo respectivo. Todas las mediciones se
- 25 realizaron por triplicado. La activación del receptor por el compuesto de ensayo se expresa en porcentaje del control alto respectivo (S1P 10 μ M; considerado activación del 100%). En la Tabla 5 se indican las activaciones observadas con compuestos ejemplares a 10 μ M.

- Tabla 5. Activación del receptor Edg-1 por compuestos de los ejemplos a una
- 30 concentración 10 μ M en porcentaje de la activación por S1P 10 μ M

Ejemplo	% de Activación
1	117
2	80
3	113

Ejemplo	% de Activación
160	69
161	96
162	108

Ejemplo	% de Activación
4	105
5	98
6	60
7	23
8	51
9	37
10	66
11	39
12	65
13	119
14	97
15	104
16	106
17	74
18	128
19	102
20	299
21	71
22	95
23	97
24	115
25	117
26	123
27	124
28	102
29	118
30	114
31	59
32	42
33	93
34	90
35	119
36	127

Ejemplo	% de Activación
163	118
164	98
165	97
166	42
167	102
168	117
169	87
170	89
171	115
172	78
173	77
174	75
175	116
176	94
177	106
178	91
179	87
180	41
181	58
182	108
183	85
184	88
185	97
186	123
187	116
188	112
189	114
190	66
191	98
192	60
193	114
194	98
195	84

Ejemplo	% de Activación
37	116
38	114
39	82
40	123
41	116
42	92
43	122
44	78
45	69
46	35
47	85
48	81
49	48
50	102
51	24
52	35
53	69
54	30
55	22
56	44
57	99
58	35
59	30
60	64
61	76
62	94
63	102
64	93
65	109
66	107
67	105
68	120
69	113

Ejemplo	% de Activación
196	83
197	119
198	111
199	112
200	79
201	68
202	109
203	79
204	79
205	115
206	67
207	302
208	111
209	110
210	94
211	112
212	78
213	101
214	106
215	96
216	105
217	78
218	42
219	107
220	69
221	84
222	71
223	92
224	113
225	100
226	98
227	142
228	107

Ejemplo	% de Activación
70	113
71	116
72	99
73	120
74	114
75	72
76	104
77	112
78	103
79	111
80	65
81	83
82	104
83	111
84	108
85	104
86	120
87	92
88	101
89	107
90	115
91	96
92	106
93	103
94	82
95	105
96	121
97	100
98	120
99	117
100	88
101	91
102	65

Ejemplo	% de Activación
229	70
230	101
231	104
232	125
233	79
234	106
235	59
236	102
237	115
238	71
239	86
240	123
241	128
242	106
243	106
244	97
245	144
246	111
247	110
248	89
249	104
250	72
251	112
252	102
253	79
254	86
255	74
256	69
257	122
258	97
259	66
260	95
261	86

Ejemplo	% de Activación
103	85
104	87
105	81
106	22
107	73
108	31
109	61
110	61
111	57
112	66
113	41
114	83
115	33
116	136
117	101
118	103
119	80
120	107
121	99
122	103
123	47
124	94
125	112
126	105
127	73
128	110
129	108
130	78
131	116
132	71
133	127
134	78
135	117

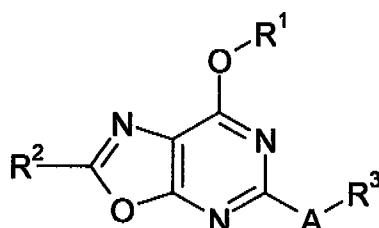
Ejemplo	% de Activación
262	43
263	138
264	55
265	132
266	52
267	72
268	100
269	69
270	104
271	53
272	105
273	106
274	120
275	88
276	54
277	49
278	105
279	77
280	53
281	79
282	108
283	92
284	103
285	146
286	114
287	112
288	113
289	80
290	114
291	116
292	86
293	99
294	83

Ejemplo	% de Activación
136	73
137	55
138	52
139	87
140	92
141	85
142	75
143	73
144	101
145	67
146	56
147	55
148	41
149	102
150	143
151	26
152	100
153	84
154	88
155	87
156	83
157	94
158	90
159	73

Ejemplo	% de Activación
295	100
296	52
297	99
298	92
299	94
300	89
301	97
302	103
303	104
304	102
305	103
306	81
307	10
308	107
309	104
310	87
311	78
313	143
314	96
315	79
316	70
317	105
318	101

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier
5 proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



donde

- A es $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-(CR^8R^9)_b-$, donde a y b se eligen independientemente entre
10 sí entre 0 y 1;

R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het¹-C_uH_{2u-}, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

- R² se elige entre fenilo, naftilo y un resto de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos
15 en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenilo, naftilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;

- R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo
20 iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R³¹ y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³² iguales o diferentes;

R⁴, R⁵, R⁸ y R⁹ se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₄);

- R⁶ y R⁷ se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₄) o juntos son alcanodiilo (C₂-C₈);
30

R²¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v-}, donde v se elige entre 0, 1 y 2;

- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil $(C_1-C_4)-S(O)_m-$, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4) , aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;
- 5 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $R^{25}-S(O)_m-$, amino, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, R^{24} , $R^{24}-NH-$, $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-NH-$, $R^{25}-N(R^{25})-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;
- 10 R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde
- 15 el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_6) , cicloalquil $(C_3-C_7)-C_wH_{2w}-$, fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil $(C_1-C_4)-S(O)_m-$,
- 20 alquilsulfonilamino (C_1-C_4) , alquiloxi (C_1-C_4) , amino, alquilamino (C_1-C_4) , di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4) , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4) , di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo, Het^2 y Het^3 , y donde todos los fenilo y Het^2 de R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos
- 25 entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) , cicloalquil $(C_3-C_7)-C_wH_{2w}-$, hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil $(C_3-C_7)-C_xH_{2x}-$, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales
- 30 o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) , hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4) , y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) , hidroxilo- $C_yH_{2y}-$, alquiloxi (C_1-C_4) , oxo, ciano, hidroxycarbonil- $C_yH_{2y}-$, alquiloxicarbonil $(C_1-C_4)-C_yH_{2y}-$ y aminocarbonil- $C_yH_{2y}-$, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3
- 35 y 4;
- R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) , fenil- $C_qH_{2q}-$, alquilsulfonilo (C_1-C_4) ,

- alquilcarbonilo (C_1-C_4) y $R^{33}-O-C(O)-$, donde q se elige entre 1, 2 y 3, y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, $R^{34}-O-C(O)-$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- $C_rH_{2r}-$ y $Het^2-C_rH_{2r}-$, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2 y 3, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- R^{33} y R^{34} se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_sH_{2s}-$ y fenil- $C_tH_{2t}-$, donde s se elige entre 0, 1 y 2 y t se elige entre 1 y 2; Het^1 es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4); Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4); Het^3 es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4); m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí; donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4); donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_qH_{2q} , C_rH_{2r} , C_sH_{2s} , C_tH_{2t} , C_uH_{2u} ,

C_vH_{2v} , C_wH_{2w} , C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , alquenilo y alquinilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

- 5 2. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 10 A es $-(CR^4R^5)_a-CR^6R^7-$, donde a se elige entre 0 y 1.
3. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato
- 15 fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que
- R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_uH_{2u}-$ y $Het^1-C_uH_{2u}-$, donde u se elige entre 0, 1 y 2,
- 20 4. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- 25 R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o
- 30 más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes.
5. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato
- 35 fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R^2 se elige entre furanilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{22} iguales o diferentes.

5 6. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

10 R^2 es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{22} iguales o diferentes.

15 7. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

20 R^3 se elige entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el fenilo y el resto de un anillo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes.

25 8. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

30 R^3 se elige entre fenilo, morfolinilo, piperidinilo, [1,4]oxazepanilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiomorfolinilo, imidazolilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo, azetidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, pirazolilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo y piridinilo, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un
35 átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y el átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde uno o más átomos de carbono del anillo

están opcionalmente sustituidos con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes.

9. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier
5 relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

R^3 es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{32} iguales o diferentes.

10

10. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier
relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de

15 las reivindicaciones 1 a 9, en el que

R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4), fenil- C_qH_{2q-} , alquilsulfonilo (C_1-C_4) y alquilcarbonilo (C_1-C_4), donde q se elige entre 1, 2 y 3, y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;

20 R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenil- C_rH_{2r-} y $Het^2-C_rH_{2r-}$, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2 y 3, y donde el fenilo y Het^2 están
25 opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquiloxi (C_1-C_4) y ciano.
30

11. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier
relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato
35 fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8, en el que

A es $-\text{CR}^6\text{R}^7-$;

R^1 se elige entre alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_7$)- $\text{C}_u\text{H}_{2u}-$, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o juntos son alcanodiilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$);

R^{21} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), R^{23} , $\text{R}^{23}\text{-O-}$, $\text{R}^{23}\text{-NH-}$, $\text{R}^{23}\text{-N(R}^{23})\text{-}$, $\text{R}^{23}\text{-C(O)-NH-}$, $\text{R}^{23}\text{-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{R}^{23}\text{-C(O)-}$, $\text{R}^{23}\text{-NH-C(O)-}$, $\text{R}^{23}\text{-N(R}^{23})\text{-C(O)-}$, $\text{R}^{23}\text{-NH-S(O)}_2\text{-}$, R^{24} , $\text{R}^{24}\text{-O-}$ y $\text{R}^{24}\text{-C(O)-}$;

R^{23} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, $\text{R}^{25}\text{-S(O)}_m\text{-}$, hidroxicarbonilo, $\text{R}^{25}\text{-O-C(O)-}$, R^{24} , $\text{R}^{24}\text{-C(O)-}$, $\text{R}^{25}\text{-O-}$, $\text{R}^{25}\text{-C(O)-}$, $\text{R}^{25}\text{-C(O)-NH-}$, $\text{R}^{25}\text{-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{R}^{25}\text{-NH-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{R}^{25}\text{-NH-C(O)-}$ y $\text{R}^{25}\text{-N(R}^{25})\text{-C(O)-}$;

R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;

R^{25} se elige entre alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_7$)- $\text{C}_w\text{H}_{2w}-$, fenilo y Het^2 , donde el

- alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C₁-C₄), ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo y Het², y donde todos los fenilo y Het² en R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- 10 R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_xH_{2x}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo y alquiloxicarbonilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-C_yH_{2y}-, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, ciano, hidroxycarbonil-C_yH_{2y}-, alquiloxicarbonil (C₁-C₄)-C_yH_{2y}- y aminocarbonil-C_yH_{2y}-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- 15 R³¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_qH_{2q}-, donde q se elige entre 1 y 2;
- R³² se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, fenil-C_rH_{2r}- y Het²-C_rH_{2r}-, donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het² están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y ciano;
- 20 Het² es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄)
- 30 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí; donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);
- 35 donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_qH_{2q}, C_rH_{2r}, C_uH_{2u}, C_wH_{2w}, C_xH_{2x} y

C_6H_5 , independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

12. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8, en el que

A es $-CR^6R^7-$;

- 10 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- $C_uH_{2u}-$, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

- R^2 se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

- 20 R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{31} y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4) o juntos son alcanodiilo (C_2-C_8);

R^{21} es alquilo (C_1-C_4);

- 30 R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquilo oxycarbonilo (C_1-C_4), R^{23} , $R^{23}-O-$, $R^{23}-NH-$, $R^{23}-N(R^{23})-$, $R^{23}-C(O)-NH-$, $R^{23}-S(O)_2-NH-$, $R^{23}-C(O)-$, $R^{23}-NH-C(O)-$, $R^{23}-N(R^{23})-C(O)-$, $R^{23}-NH-S(O)_2-$, R^{24} , $R^{24}-O-$ y $R^{24}-C(O)-$;

- 35 R^{23} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre $R^{25}-S(O)_m-$, hidroxycarbonilo, $R^{25}-O-C(O)-$, R^{24} , $R^{24}-C(O)-$, $R^{25}-O-$, $R^{25}-C(O)-$, $R^{25}-C(O)-NH-$, $R^{25}-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{25}-NH-C(O)-$ y $R^{25}-N(R^{25})-C(O)-$;

- R^{24} es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{26} y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{27} iguales o diferentes;
- R^{25} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , fenilo y Het^2 , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, hidroxicarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, fenilo y Het^2 , y donde todos los fenilo y Het^2 en R^{25} están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} , hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;
- R^{26} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_xH_{2x-} , donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre alquiloxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;
- R^{27} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4), oxo, ciano, hidroxicarbonil- C_yH_{2y-} , alquiloxicarbonil (C_1-C_4)- C_yH_{2y-} y aminocarbonil- C_yH_{2y-} , donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- R^{31} se elige entre alquilo (C_1-C_4) y fenil- C_qH_{2q-} , donde q se elige entre 1 y 2;
- R^{32} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, fenil- C_rH_{2r-} y Het^2 - C_rH_{2r-} , donde los números r se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2, y donde el fenilo y Het^2 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4) y ciano;
- Het^2 es un resto de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del

anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4)
 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí;
 donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e
 independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente
 5 sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre
 flúor y alquilo (C_1-C_4);

donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_qH_{2q} , C_rH_{2r} , C_uH_{2u} , C_wH_{2w} , C_xH_{2x} y
 C_yH_{2y} , independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro
 sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

10

13. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas
 estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier
 relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato
 fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de
 15 las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8, elegido entre

2-(3-fluoro-fenil)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina,

3-(5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenol,

2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-
 d]pirimidina,

20

2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-morfolin-4-ilmetil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina,

5-ciclohexilmetil-7-propoxi-2-m-tolil-oxazolo[5,4-d]pirimidina,

5-(1-fenil-etil)-7-propoxi-2-m-tolil-oxazolo[5,4-d]pirimidina,

3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-
 propano-1,2-diol,

25

1-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-3-
 dietilamino-propan-2-ol,

1-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-3-
 morfolin-4-il-propan-2-ol,

(3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-

30

hidroxi-propil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico,

N-(3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-
 fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetamida,

ácido 4-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-
 fenoxi}-butírico,

35

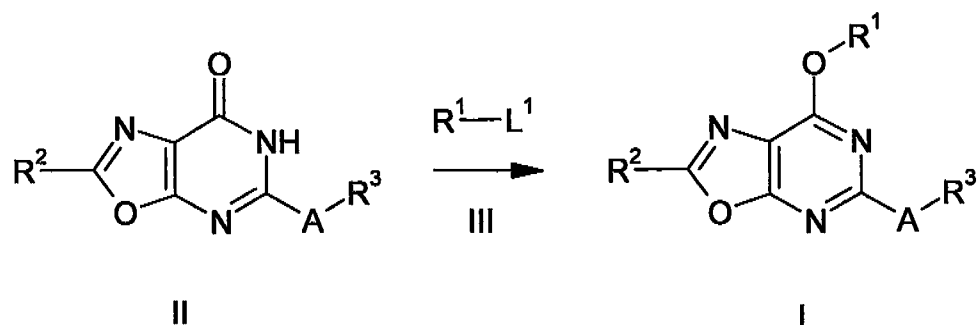
ácido (2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-
 fenoxi}-acetilamino)-acético,

ácido 3-(3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,

ácido (S)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- 5 1-(5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-3-{4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol, y
4-[5-(4-cloro-bencil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-fluoro-fenol.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de
10 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



- donde los grupos A, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en el compuesto de la fórmula I y además pueden estar presentes
15 grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo L¹ en el compuesto de la fórmula III es halógeno o un grupo sulfonilo.

15. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una
20 sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un
25 solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso como una sustancia farmacéutica.

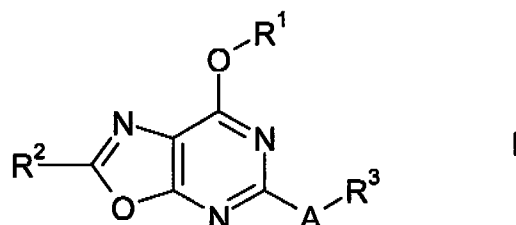
17. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un
30 solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la preparación de

- un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, angina de pecho estable o inestable, angina de Prinzmetal, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco, lesión cardíaca por isquemia/reperfusión,
- 5 ictus, trombosis, aterosclerosis, disfunción endotelial, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, reestenosis, vasculopatía, lesión endotelial después de PTCA, hipertensión, trastornos de permeabilidad vascular, edema, trastornos de curación de heridas, sepsis, diabetes, complicaciones diabéticas, cardiomiopatía diabética, retinopatía, enfermedades renales, nefropatía, enfermedades respiratorias,
- 10 enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, lesiones en el SNC o cáncer, para modular la angiogénesis, arteriogénesis o vasculogénesis, o para la citoprotección, renoprotección o cardioprotección.
- 15 18. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, como aditivo en el cultivo, la manipulación o la conservación de células, tejidos u órganos.
- 20 19. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con el receptor Edg-1.

Resumen

OXAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR EDG-1

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de oxazolopirimidina de la fórmula I,



- en la que A, R¹, R² y R³ se definen como se ha indicado en las reivindicaciones. Los compuestos de la fórmula I modulan la actividad del receptor Edg-1 y en particular son agonistas de este receptor, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, fallo cardíaco o enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, por ejemplo. La invención se refiere además a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.
- 10
- 15

000411



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **DIET ER KADEREIT, MATTHIAS SCHAEFER, WERNGARD CZECHTIZKY**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08290694.2	15/07/2008	EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **21/01/2010**

Fecha de presentación de la solicitud: **02/07/2009**

N° publicación: **WO 2010/006704 A1**

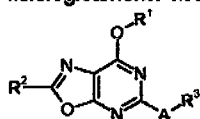
N° de solicitud **PCT/EP2009/004770**

(54) Título: **OXAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR EDG-1**

(21) N° de solicitud 22) Fecha de solicitud (30) Prioridad 31) N° Prioridad (32) Fecha (33) Pais 08290694.2 15/07/2008 EP	(51) int. CL: (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) DIETER KADERKEIT MATTHIAS SCHAEFER WERNGARD CZECHITZKY (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA
(85) Fecha límite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/07/2009 N° de solicitud PCT/EP2009/004770	(87) Publicación internacional Fecha: 21/01/2010 N° publicación: WO 2010/005704 A1
(54) Título: OXAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR EDG-1	

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



donde

A es $-(CR^4R^5)_x-CR^6R^7-(CR^8R^9)_y$, donde a y b se eligen independientemente entre sí entre 0 y 1;

R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquín (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w} y Het¹-C_uH_{2u}, donde u se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R² se elige entre fenilo, naftilo y un resto de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenilo, naftilo y el resto de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;

R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R³¹ y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³² iguales o diferentes;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₄);

R⁶ y R⁷ se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₄) o juntos son alcanodilo (C₂-C₈);

R²¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}, donde v se elige entre 0, 1 y 2;

R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, aminosulfonilo, R²³, R²³-O-, R²³-NH-, R²³-N(R²³)-, R²³-C(O)-NH-, R²³-S(O)₂-NH-, R²³-C(O)-, R²³-NH-

C(O)-, R²³-N(R²³)-C(O)-, R²³-NH-S(O)₂-, R²⁴, R²⁴-O- y R²⁴-C(O)-;

R²³ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, R²⁵-S(O)_m-, amino, hidroxycarbonilo, R²⁵-O-C(O)-, aminocarbonilo, R²⁴, R²⁴-NH-, R²⁴-C(O)-, R²⁵-O-, R²⁵-NH-, R²⁵-N(R²⁵)-, R²⁵-C(O)-, R²⁵-C(O)-NH-, R²⁵-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-S(O)₂-NH-, R²⁵-NH-C(O)- y R²⁵-N(R²⁵)-C(O)-;

R²⁴ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²⁶ y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁷ iguales o diferentes;

R²⁵ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, fenilo y Het², donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, alquilsulfonilamino (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloicarbonilo (C₁-C₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, fenilo, Het² y Het³, y donde todos los fenilo y Het² de R²⁵ están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y ciano, y donde los números w se eligen independientemente entre sí entre 0, 1 y 2;

R²⁶ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}-, donde el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo y alquiloicarbonilo (C₁-C₄), y donde x se elige entre 0, 1 y 2;

R²⁷ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-C₇H₂₇-, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, ciano, hidroxycarbonil-C₇H₂₇-, alquiloicarbonil (C₁-C₄)-C₇H₂₇- y aminocarbonil-C₇H₂₇-, donde los números y se eligen independientemente entre sí entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R³¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄), fenil-C₉H₂₉-, alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄) y R³³-O-C(O)-, donde q se elige entre 1, 2 y 3, y donde el fenilo está opcionalmente ...

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned SANOFI AVENTIS..., acting on behalf of and representing of ..., domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

Como Notario del Círculo de Bogotá, he certificado que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

14 ENE 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISÉ

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombro(amos) a

LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

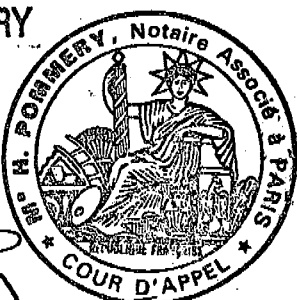
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

firmado en Paris el de de

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement la signature de Madame **JOSIANE MERLIER** sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et des mentions dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Maitre POMREY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 20/12/06

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 141190

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature :

*"Apostille confirme seulement l'authenticité de l'écriture, du sceau ou
bre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai."*

Como Notario Venticésimo
Segundo Rego començar que se ha
colocado con original que se ha
segundo O.C. Colombia

14 ENE 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTICESIMO

CERTIFICACIÓN

CERTIFICATION

SOCIEDADES

COMPANIES

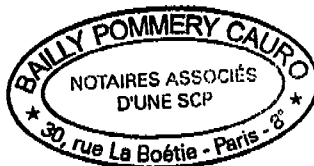
The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading José M. Ruiz (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent Administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

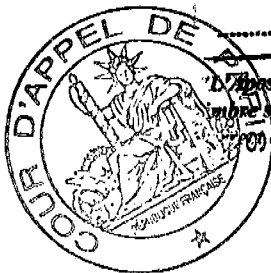


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
2. Le présent acte public
2. a été signé par Hervé POMMERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 29/02/2007
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS
8. sous n° 17350
9. Sceau :
10. Signature :



L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature et du sceau sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est conforme à la loi ou que la République française reconnaît le document.

Como Notario Vaino de la Circulo de Bogota, hago constar, que el contenido coincide con original que se me presentó.

14 ENE 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961).

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa respalda su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Traducción fiel y parcial.

Como Notario Verificador del Circuito de Bogotá, hego constatar que este documento es fiel y parcial a su original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.

14 ENE 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 1706 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SLASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11: 35

8am

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

622036

Gustavo Samper
EN LA PRESENTE EN EL
BOGOTÁ D.C. DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Verificada del Circuito de
Este documento se ha presentado
en original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

14 ENE 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS



LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	11 003596
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/004770
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 3 9 4 6

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 003596

418


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

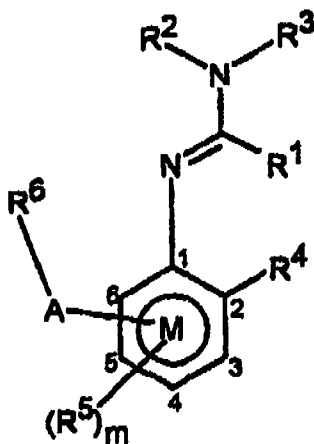
En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:

Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica